

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myfenax 250 mg kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka)

Korpus kapsułki jest karmelowy, nieprzezroczysty, oznakowany czarnym napisem „250”.

Wieczko kapsułki: jasnoniebieskie, nieprzezroczyste, oznakowane czarnym napisem „M”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Myfenax jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 18 lat) będących biorcami allogenicznymi przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Dawkowanie

Dorośli

Przeszczepienie nerki

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Przeszczepienie serca

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Przez pierwsze 4 dni po transplantacji wątroby należy stosować leczenie dożylną postacią mykofenolanu mofetylu, a następnie wprowadzić postać doustną mykofenolanu mofetylu, gdy tylko będzie to tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 18 lat)

Informacje dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży zawarte w tym punkcie odnoszą się do wszystkich doustnych postaci produktów zawierających mykofenolan mofetylu. Nie należy zamieniać różnych postaci doustnych bez nadzoru klinicznego.

Zalecana dawka początkowa mykofenolanu mofetylu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów nerek, serca i wątroby wynosi 600 mg/m² (powierzchni ciała (pc.)), podawane doustnie, dwa razy na dobę (początkowa całkowita dawka dobową nie może przekraczać 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej (1 g/5 ml)).

Dawkę i postać produktu należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej. Jeśli zalecana dawka początkowa jest dobrze tolerowana, ale nie pozwala osiągnąć klinicznie wystarczającej immunosupresji u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca lub wątroby, dawkę można zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową 3 g lub 15 ml zawiesiny doustnej (1 g/5 ml)). Zalecana dawka podtrzymująca u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki wynosi 600 mg/m² dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej (1 g/5 ml)).

U pacjentów niezdolnych do połknięcia kapsułek ani tabletek i (lub) z pc. <1,25 m² powinien być stosowany mykofenolan mofetylu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (1 g/5 ml) ze względu na zwiększone ryzyko zadławienia. Pacjentom, których pc. wynosi od 1,25 do 1,5 m², można przepisywać mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjentom o pc. powyżej 1,5 m² można przepisać mykofenolan mofetylu w kapsułkach lub tabletkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej niektóre działania niepożądane występują z większą częstością niż u dorosłych (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miększu wątroby. Dane dotyczące pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miększu wątroby nie są dostępne.

Stosowanie podczas ostrego epizodu odrzucania przeszczepu

Dorośli

Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki ani przerwanie leczenia. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia pierwszego odrzucenia lub opornego na leczenie odrzucania przeszczepu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ze względu na wykazane u szczurów i królików teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu, kapsułek nie należy otwierać ani rozgniatać, aby uniknąć wdychania i bezpośredniego kontaktu zawartości kapsułek ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć zwykłą wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Myfenax nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na ten produkt leczniczy (patrz punkt 4.8).

Leczenia nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).

Nie można rozpocząć leczenia u kobiety w wieku rozrodczym bez uzyskania ujemnego wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).

Leczenia nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzuceniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).

Leczenia nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem leczniczym Myfenax, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się bardziej związane z intensywnością i długim czasem leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia jej na działanie promieni słonecznych i ultrafioletowych (UV) dzięki stosowaniu odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem mykofenolanem mofetylu, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują reaktywacje latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych

immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana z mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny skutkowała normalizacją wartości IgG. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których pojawiają się nawracające infekcje, należy mierzyć poziom immunoglobulin. W przypadkach utrzymujących się klinicznie znaczących hipogammaglobulinemii, należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne, mając na uwadze silny wpływ cytostatyczny kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.

Opublikowano zgłoszenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci, otrzymujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana z mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny, skutkowała poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwijają się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ odpornościowy

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym leczeniem, leczeniem towarzyszącym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni mykofenolanem mofetylu w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania mykofenolanu mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Mechanizm powstawania PRCA wywołanego przez mykofenolan mofetylu pozostaje nieznany. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia mykofenolanem mofetylu może spowodować ustąpienie PRCA. Przy zmianach w stosowaniu mykofenolanu mofetylu należy zachować właściwą opiekę nad biorcami przeszczepów, aby zredukować ryzyko odrzucania przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego objawu zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności szpiku kostnego.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Podawanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, leczenie powinno być stosowane ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan jest inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH). Należy unikać stosowania tego leku u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT) czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny na inne produkty pozbawione tego wpływu, np. takrolimus, syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. cholestyramina, antybiotyki) należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie mykofenolanu w osoczu i jego skuteczność (patrz punkt 4.5).

Nie należy podawać mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) lub dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzykiem odrzucenia, leczonych antybiotykami, po dodaniu lub odstawieniu leku wchodzącego w interakcje) właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego MPA.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami zdarzeń niepożądanych, takich jak:

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca.
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca. Dotyczy to dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek.
U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu należy wykonywać pełne badanie morfologii krwi co tydzień w pierwszym miesiącu, dwa razy na miesiąc w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc w pierwszym roku. Jeśli wystąpi neutropenia, właściwe może być przerwanie lub zakończenie podawania mykofenolanu mofetylu.
- zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka i wymioty.
Leczenie należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynną ciężką chorobą układu pokarmowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23% do 27%). Z tego względu leczenie jest

przeciwwskazane w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan mofetylu zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzenia ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Zaleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczyć dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia i przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na twardą kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir

Podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru jak też jego proleku – walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zubożniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI)

Zaobserwowano zmniejszenie narażenia na MPA, gdy mykofenolan mofetylu podawano z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, takimi jak wodorotlenek magnezu i glinu, oraz inhibitorami pompy protonowej, w tym lanzoprazolem i pantoprazolem. Nie stwierdzono istotnych różnic, kiedy porównywano odsetek odrzucania przeszczepu czy utraty przeszczepu u pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu równocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy mykofenolan mofetylu podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Leki wpływające na recyrkulację jelitowo-wątrobową (np. cholestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki)

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków, które mają wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cholestyramina

Jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i cholestyraminy, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A

Mykofenolan mofetylu nie wpływa na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA).

Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z CsA, należy spodziewać się zwiększenia o około 30% AUC dla MPA. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co skutkuje zmniejszeniem o 30-50% ekspozycji MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych mykofenolanem mofetylu i CsA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus lub belatacept oraz podobne dawki mykofenolanu mofetylu (patrz również punkt 4.4). I odwrotnie, należy się spodziewać zmian ekspozycji MPA po zmianie CsA na inny produkt immunosupresyjny, który nie wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA.

Antybiotyki, które eliminują bakterie produkujące β -glukuronidazę w jelitach (np. antybiotyki z grupy aminoglikozydów, cefalosporyn, fluorochinolonu i penicyliny) mogą zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe MPAG/MPA i prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji MPA. Dostępne są informacje na temat następujących antybiotyków:

Cyprofloksacyna lub amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym

Zgłaszano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepionej nerki w okresie bezpośrednio po rozpoczęciu doustnego przyjmowania cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę stosowania antybiotyku i ustępował w ciągu kilku dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji MPA. Z tego względu zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Norfloksacyna i metronidazol

U zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Produkty lecznicze, które wpływają na glukuronidację (np. izawukonazol, telmisartan)

Jednoczesne podawanie leków wpływających na glukuronidację MPA może zmieniać jego ekspozycję. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności, gdy leki te podawane są jednocześnie z mykofenolanem mofetylu.

Izawukonazol

Obserwowano zwiększenie ekspozycji na MPA ($AUC_{0-\infty}$) o 35% przy jednoczesnym podawaniu izawukonazolu.

Telmisartan

Jednoczesne stosowanie telmisartanu i mykofenolanu mofetylu skutkowało zmniejszeniem stężeń MPA o około 30%. Telmisartan zmienia wydalanie MPA poprzez zwiększenie ekspresji PPAR gamma (receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów, *ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), co z kolei zwiększa ekspresję i aktywność izoformy 1A9 urydyno-5'-difosforanu glukuronozylotransferazy (UGT1A9). Porównując odsetki odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu i profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu z, lub bez, jednoczesnego stosowania telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetyki interakcji lekowej.

Gancyklowir

Opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu i doustnego podawania gancyklowiru oraz na znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego prolek, np. walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie na farmakodynamikę ani farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna

U pacjentów nie przyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję ($AUC_{0-12\text{ h}}$) MPA. W razie równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję MPA i odpowiednio dostosować dawkę mykofenolanu mofetylu, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Sewelamer

W razie jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości $C_{\max}$ i $AUC_{0-12\text{ h}}$ MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Mimo to, zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Takrolimus

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie mykofenolanu mofetylu i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Stwierdzono natomiast zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu mykofenolanu mofetylu (1,5 g dwa razy na dobę rano i wieczorem) biorcom przeszczepionej wątroby otrzymującym takrolimus. Jednakże u pacjentów po przeszczepieniu nerki mykofenolan mofetylu wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Żywe szczepionki

Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Możliwe interakcje

Jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu u małą trzykrotnie zwiększa wartość AUC MPAG. Tym samym inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu mogą konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu MPAG lub innej substancji wydzielanej drogą sekrecji cewkowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Poleca się jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża

Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.3).

Rozpoczynając terapię, kobiety w wieku rozrodczym muszą być świadome zwiększonego ryzyka utraty ciąży i wad wrodzonych dziecka oraz uzyskać zalecenia dotyczące zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentki w wieku rozrodczym powinny uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie drugiego testu 8-10 dni po pierwszym. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu na termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. Testy ciążowe powinny być powtarzane

zgodnie z wymogami klinicznymi (np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z pacjentem wyniki każdego testu ciążowego. Należy poinformować pacjentkę o potrzebie niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza, gdy zauważy objawy ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych.

- Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u 45-49% kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- W oparciu o dane z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadków żywych urodzeń jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu, (w porównaniu do 2 -3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zaobserwowano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych. Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe);
- wady twarzy takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wrodzone wady serca takie jak ubytki przegrody przedsionka i komory,
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małocze;
- wrodzona torbiel splotu naczyniówki;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Ograniczone dane pokazują, że kwas mykofenolowy przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez kwas mykofenolowy u dzieci karmionych piersią, stosowanie leczenia jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Mężczyźni

Ograniczone dostępne dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka ani poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu.

MPA ma silne działanie teratogenne. Nie wiadomo, czy MPA jest obecny w nasieniu. Obliczenia dokonane w oparciu o dane pochodzące od zwierząt wykazują, że maksymalna ilość MPA, która może zostać przeniesiona do organizmu kobiety, jest tak mała, że jego działanie jest mało prawdopodobne. W badaniach na zwierzętach wykazano tylko niewielkie genotoksyczne działanie mykofenolanu stosowanego w stężeniach większych niż stężenia uzyskane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi, dlatego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka genotoksycznego działania na komórki nasienia.

Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni w wieku rozrodczym powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

Płodność

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólnoustrojowa ekspozycja po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani rozrodczość matek czy osobników z następnych pokoleń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mykofenolan mofetylu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Leczenie może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub hipotensję i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%), zakażenia bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki, wątroby i serca.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących leczenia mykofenolanem mofetylu u dorosłych i młodzieży lub odnotowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zarażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często	Bardzo często
Leukocytoza	Często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często	Niezbyt często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Małopłytkowość	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Kwasica	Często	Często	Bardzo często
Hipercholesterolemia	Bardzo często	Często	Bardzo często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperlipidemia	Często	Często	Bardzo często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często	Często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Hiperurykemia	Często	Często	Bardzo często
Dna moczanowa	Często	Często	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często
Zaburzenia psychiczne			
Stan splątania	Często	Bardzo często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Depresja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Bezsenna	Często	Bardzo często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często	Bardzo często
Lęk	Często	Bardzo często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonía	Często	Często	Bardzo często
Parestezie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Senność	Często	Często	Bardzo często
Drżenie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często	Często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca			
Tachykardia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przełyku	Często	Często	Często
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Wzdęcia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często	Często
Owrzodzenie ust	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często	Często
Hipogammaglobulinemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Reakcje anafilaktyczne	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Żółtaczką	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Trądzik	Często	Często	Bardzo często
Łysienie	Często	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	Często	Często	Bardzo często
Oslabienie mięśni	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Krwiomocz	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Oslabienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn <i>de novo</i>	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, zwiększone jest ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Dane 3-letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje

U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki, serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK, a także przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Cytopenie, w tym leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia, to znane zagrożenia związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu i mogą one prowadzić lub przyczyniać się do wystąpienia zakażeń i krwotoków (patrz punkt 4.4). Zgłaszano agranulocytozę i neutropenię; dlatego zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). Odnotowano przypadki niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, z których część zakończyła się zgonem.

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są

związane z zaburzoną czynnością neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najcięższymi zaburzeniami żołądka i jelit były owrzodzenie i krwotok, które są znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu. W rejestracyjnych badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie wrzodów jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy i jelit, często powikłanych krwotokiem, a także krwawe wymioty, czarne stolce oraz krwotoczne postaci zapalenia żołądka i okrężnicy. Jednak najczęstszymi zaburzeniami żołądka i jelit były: biegunka, nudności i wymioty. Badanie endoskopowe pacjentów z biegunką związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu wykazało pojedyncze przypadki zaniku kosmków jelitowych (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

Raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu, głównie w pierwszym trymestrze ciąży, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia wrodzone

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem. Pojawiły się również zgłoszenia rozstrzeni płuc u dzieci i dorosłych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano obrzęk, w tym obrzęki obwodowe, obrzęki twarzy i noszno-gardłowe. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn *de novo*, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oceniano w długoterminowym badaniu klinicznym, do którego włączono 33 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 18 lat, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 23 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u tych 33 pacjentów był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów narządów mięsnych. Podobne obserwacje poczyniono w innym badaniu klinicznym, do którego włączono 100 biorców przeszczepu nerki z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 18 lat. Rodzaj i częstość działań niepożądanych u pacjentów, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 600 mg/m² pc., maksymalnie 1 g/m² pc. dwa razy na dobę, były porównywalne z rodzajem i częstością działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę. Podsumowanie częściej występujących działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2 poniżej:

Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych obserwowanych częściej niż u dorosłych w badaniu oceniającym mykofenolan mofetylu u 100 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki (dawkowanie ustalone w oparciu o wiek/powierzchnię ciała [600 mg/m² pc., do 1 g/m² BID.])

Działanie niepożądane (MedDRA) Klasyfikacja układów i narządów	<6 lat (n=33)	6-11 lat (n=34)	12-18 lat (n=33)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często (48,5%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (51,5%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Leukopenia	Bardzo często (30,3%)	Bardzo często (29,4%)	Bardzo często (12,1%)
Niedokrwistość	Bardzo często (51,5%)	Bardzo często (32,4%)	Bardzo często (27,3%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często (87,9%)	Bardzo często (67,6%)	Bardzo często (30,3%)
Wymioty	Bardzo często (69,7%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (36,4%)

Na podstawie ograniczonych danych dla podzbioru (tj. 33 ze 100 pacjentów) stwierdzono większą częstość występowania ciężkiej biegunki (często, 9,1%) oraz kandydozy śluzówkowo-skórnej (bardzo często, 21,2%) u dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu z kohortą starszych dzieci i młodzieży, w której nie zgłoszono żadnego przypadku ciężkiej biegunki (0,0%), a kandydoza śluzówkowo-skórna występowała często (7,5%).

Przegląd dostępnego piśmiennictwa medycznego dotyczącego biorców przeszczepów wątroby i serca z populacji dzieci i młodzieży wykazuje, że rodzaj i częstość zgłaszanych działań niepożądanych są zgodne z tymi obserwowanymi u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych po transplantacji nerki.

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania następujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami (patrz punkt 4.4):

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka i wymioty.

Pacjenci w wieku poniżej 2 lat po przeszczepieniu nerki mogą być bardziej narażeni na zakażenia i zdarzenia w obrębie układu oddechowego w porównaniu ze starszymi pacjentami. Jednak dane te należy interpretować ostrożnie z uwagi na bardzo ograniczoną liczbę zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczących tych samych pacjentów cierpiących na wiele zakażeń.

W razie wystąpienia działań niepożądanych można rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli będzie to konieczne klinicznie.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. W porównaniu z młodszymi chorymi u osób w podeszłym wieku, u których mykofenolan mofetylu stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, może być znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), a także krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W ogromnej większości tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych lub były one zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego i miały korzystny wynik. Jednak po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono pojedyncze poważne przypadki, w tym przypadki śmiertelne.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W razie rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie mykofenolanu mofetylu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04A A06

Mechanizm działania

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje depriwacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów.

Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwaa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu.

Dystrybucja

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

We wczesnym okresie po transplantacji (<40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnie wartości AUC dla MPA są o około 30% mniejsze i wartości C_{max} o około 40% mniejsze w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (izoforma UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jest

ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie aktywny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane mykofenolanu mofetylu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (<1% dawki) jako MPA w moczu. Doustne podanie mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalaną jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (>100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane. Poprzez wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9). Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczaniu MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce, MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcję z nerkowymi transporterami anionów organicznych.

Krążenie jelitowo-wątrobowe utrudnia dokładne określenie parametrów dystrybucji MPA, stąd też można wskazać jedynie wartości pozorne. U zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą autoimmunologiczną obserwowano przybliżone wartości klirensu wynoszące odpowiednio 10,6 l/h i 8,27 l/h oraz wartości okresu półtrwania wynoszące 17 godzin. U pacjentów po przeszczepieniu średnie wartości klirensu były większe (zakres 11,9-34,9 l/h), a średnie wartości okresu półtrwania krótsze (5-11 godzin), przy czym różnica między pacjentami po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca była niewielka. U poszczególnych pacjentów te parametry eliminacji różnią się w zależności od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czasu po transplantacji, stężenia albumin w osoczu i czynności nerek. Czynniki te wyjaśniają, dlaczego obserwuje się zmniejszoną ekspozycję na mykofenolan, gdy mykofenolan mofetylu jest podawany jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.5) i dlaczego stężenia w osoczu mają tendencję do zwiększania się w czasie w porównaniu do tego, co obserwuje się bezpośrednio po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min/1,73 m²) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC_{0-12 h} dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC_{0-12 h} dla MPAG była u nich 2-3 razy większa

niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osocznego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenie czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju choroby. Choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież

U 33 pediatrycznych biorców allogenicznym przeszczepów nerek ustalono, że dawkę, po której przewidywano uzyskanie AUC_{0-12h} MPA najbardziej zbliżone do ekspozycji docelowej wynoszącej 27,2 h·mg/l, było 600 mg/m² pc. oraz że dawki obliczone na podstawie szacowanej powierzchni ciała (BSA) zmniejszyły zmienność międzypersonalną (współczynnik zmienności, CV) o około 10%. że Dlatego preferuje się ustalanie dawki raczej w oparciu o pc. niż o masę ciała.

Parametry farmakokinetyczne oceniono u najwyżej 55 pacjentów (w wieku od 1 roku do 18 lat) po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m², maksymalnie 1 g/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie, zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 3 poniżej. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej dzieci i młodzieży były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

W grupie pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby przeprowadzono otwarte badanie bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu podawanego doustnie, z udziałem 7 pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny i którzy jednocześnie otrzymywali leczenie cyklosporyną i kortykosteroidem. Oszacowano dawkę, po której przewidywano uzyskanie ekspozycji 58 h·mg/l w stabilnym okresie po transplantacji. Średnia $\pm$ SD AUC_{0-12} (skorygowana względem dawki 600 mg/m² pc.) wyniosła 47,0 $\pm$ 21,8 h·mg/l, skorygowane C_{max} wyniosło 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wyniosła 0,75 h. W badanej populacji, aby uzyskać docelową wartość AUC_{0-12} wynoszącą 58 h·mg/l w późnym okresie po transplantacji konieczne byłoby zastosowanie dawki z zakresu 740-806 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Porównanie wartości AUC MPA znormalizowanych względem dawki (600 mg/m² pc.) u 12 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat po 9 miesiącach od transplantacji z analogicznymi wartościami u 7 pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby [mediana wieku 17 miesięcy (zakres: 10-60 miesięcy w chwili włączenia do badania)] po 6 miesiącach i po okresie potransplantacyjnym wykazało, że dla takiej samej dawki wartości AUC u pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby były średnio o 23% mniejsze niż u pediatrycznych biorców przeszczepów nerek. Jest to zgodne z potrzebą stosowania u dorosłych biorców przeszczepów wątroby większych dawek niż u dorosłych biorców przeszczepów nerek, dla uzyskania takiej samej ekspozycji.

U dorosłych biorców przeszczepów nerek i biorców przeszczepów serca, którym podano takie same dawki mykofenolanu mofetylu, występuje podobna ekspozycja na MPA. Zgodnie z ustalonym podobieństwem ekspozycji na MPA dla pediatrycznych i dorosłych biorców przeszczepów nerek po zastosowaniu dawek zalecanych dla każdej z tych grup, istniejące dane pozwalają wnioskować, że ekspozycja na MPA po zastosowaniu zalecanego dawkowania u pediatrycznych i dorosłych biorców przeszczepu serca też będzie podobna.

Tabela 3 Średnie wyliczone parametry farmakokinetyki MPA według wieku i czasu po przeszczepieniu (nerki)

Grupa wiekowa (n)	Skorygowane C_{max} mg/l ^A średnia ± SD	Skorygowane AUC_{0-12h} · mg/l średnia ± SD (CI) ^A
7. doba		
<6 lat (17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 lat (16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 lat (21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
Wartość p ^B	-	-
<2 lata ^C (6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 lat (141)		27,2±11,6
Miesiąc 3.		
<6 lat (15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 lat (14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 lat (17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
Wartość p ^B	-	-
<2 lata ^C (4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 lat (104)		50,3±23,1
Miesiąc 9.		
<6 lat (12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 lat (11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 lat (14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Wartość p ^B	0,004	-
<2 lata ^C (4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 lat (70)		53,5±18,3

AUC_{0-12h} = pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu dla zakresu czasu od 0 h do 12 h; CI=przedział ufności; C_{max} =stężenie maksymalne; MPA=kwas mykofenolowy; SD=odchylenie standardowe; n = liczba pacjentów.

^A W pediatrycznych grupach wiekowych C_{max} i AUC_{0-12h} zostały skorygowane do dawki 600 mg/m² pc. (95% przedziały ufności (CI) wyłącznie dla AUC_{0-12h} w 7. dobie); w grupie dorosłych AUC_{0-12h} zostało skorygowane do dawki 1 g.

^B Wartość p odpowiada połączonej wartości p dla trzech głównych pediatrycznych grup wiekowych i została odnotowana wyłącznie, jeśli jest istotna (p < 0,05).

^C Grupa <2 lat jest podzbiorem grupy dzieci w wieku <6 lat: nie przeprowadzono porównań statystycznych.

^D n=20.

^E Dane dla jednego pacjenta były niedostępne z powodu błędów pobrania próbki.

^F n=16.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po transplantacji.

Pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom nie poddanym zabiegom transplantacji (nie otrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione. Jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu nie wpływało w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej

z dawek stosowanych w badaniach nad kancerogennym wpływem leku, była od 2 do 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 do 2 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojąderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu, tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak zuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.6).

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały po ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że substancja czynna, MPA, może stwarzać ryzyko dla wód gruntowych w mechanizmie filtracji brzegowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Skrobia kukurydziana żelowana

Powidon K-30

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Wieżko kapsułki

Indygokarmin (E132)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Korpus kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Czarny tusz zawierający: szelak, tlenek żelaza czarny (E172), glikol propylenowy i potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z przezroczystej folii PVC/PVdC-aluminium.

Opakowania po 100, 300 lub 100 x 1 oraz opakowania zbiorcze zawierające 300 (3 opakowania po 100) kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/438/001 (100 kapsułek)

EU/1/07/438/002 (300 kapsułek)

EU/1/07/438/006 (100 x 1 kapsułek)

EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) kapsułek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2012

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myfenax 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Owalna tabletka powlekana, barwy lawendowej, oznakowana napisem „M500” na jednej stronie i gładka na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Myfenax jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 18 lat) będących biorcami allogenicznymi przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i kontynuować lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Dawkowanie

Dorośli

Przeszczepienie nerki

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Przeszczepienie serca

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Przez pierwsze 4 dni po transplantacji wątroby należy stosować leczenie dożylną postacią mykofenolanu mofetylu, a następnie wprowadzić postać doustną mykofenolanu mofetylu, gdy tylko będzie to tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 18 lat)

Informacje dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży zawarte w tym punkcie odnoszą się do wszystkich doustnych postaci produktów zawierających mykofenolan mofetylu. Nie należy zamieniać różnych postaci doustnych bez nadzoru klinicznego.

Zalecana dawka początkowa mykofenolanu mofetylu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów nerek, serca i wątroby wynosi 600 mg/m² (powierzchni ciała (pc.)) podawane doustnie dwa razy na dobę (początkowa całkowita dawka dobową nie może przekraczać 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej (1 g/5 ml)).

Dawkę i postać produktu należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej. Jeśli zalecana dawka początkowa jest dobrze tolerowana, ale nie pozwala osiągnąć klinicznie wystarczającej immunosupresji u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca lub wątroby, dawkę można zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową 3 g lub 15 ml zawiesiny doustnej (1 g/5 ml)). Zalecana dawka podtrzymująca u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki wynosi 600 mg/m² dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej (1 g/5 ml)).

U pacjentów niezdolnych do połknięcia kapsułek ani tabletek i (lub) z pc. <1,25 m² powinien być stosowany mykofenolan mofetylu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (1 g/5 ml) ze względu na zwiększone ryzyko zadławienia. Pacjentom, których pc. wynosi od 1,25 do 1,5 m², można przepisywać mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjentom, którzy mają pc. powyżej 1,5 m², można przepisywać mykofenolan mofetylu w kapsułkach lub tabletkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej niektóre działania niepożądane występują z większą częstotnością niż u dorosłych (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek nie są dostępne.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miększu wątroby. Dane dotyczące pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miększu wątroby nie są dostępne.

Stosowanie podczas ostrego epizodu odrzucania przeszczepu

Dorośli

Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki ani przerwanie leczenia. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia pierwszego odrzucenia lub opornego na leczenie odrzucania przeszczepu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ze względu na wykazane u szczurów i królików teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu, tabletek nie należy rozgniatać, aby uniknąć wdychania proszku lub bezpośredniego kontaktu proszku ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli do takiego kontaktu dojdzie, należy dokładnie przemyć to miejsce wodą z mydłem; oczy należy wypłukać czystą wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Myfenax nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na ten produkt leczniczy (patrz punkt 4.8).

Leczenia nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).

Nie można rozpocząć leczenia u kobiety w wieku rozrodczym bez uzyskania ujemnego wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).

Leczenia nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).

Leczenia nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem leczniczym Myfenax, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się bardziej związane z intensywnością i długim czasem leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia jej na działanie promieni słonecznych i ultrafioletowych (UV) dzięki stosowaniu odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem Myfenax, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują reaktywacje latentnych zakażeń wirusowych, takie jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa PML związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana z mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny skutkowała normalizacją wartości IgG. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których pojawiają się nawracające infekcje, należy mierzyć poziom immunoglobulin. W przypadkach utrzymujących się klinicznie znaczących hipogammaglobulinemii, należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne, mając na uwadze silny wpływ cytostatyczny kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.

Opublikowano zgłoszenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci, otrzymujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana z mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny, skutkowała poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwijają się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ odpornościowy

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym leczeniem, leczeniem towarzyszącym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni mykofenolanem mofetylu w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania mykofenolanu mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Mechanizm powstawania PRCA wywołanego przez mykofenolan mofetylu pozostaje nieznany. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia mykofenolanem mofetylu może spowodować ustąpienie PRCA. Przy zmianach w stosowaniu mykofenolanu mofetylu należy zachować właściwą opiekę nad biorcami przeszczepów, aby zredukować ryzyko odrzucania przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego objawu zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności szpiku kostnego.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Podawanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, leczenie powinno być stosowane ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan jest inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH). Należy unikać stosowania tego leku u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT) czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmüllera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny na inne produkty pozbawione tego wpływu, np. takrolimus, syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. cholestyramina, antybiotyki) należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie mykofenolanu w osoczu i jego skuteczność (patrz punkt 4.5).

Nie należy podawać mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) lub dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzykiem odrzucania, leczonych antybiotykami, po dodaniu lub odstawieniu leku wchodzącego w interakcje) właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego MPA.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami zdarzeń niepożądanych, takich jak:

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca.
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca. Dotyczy to dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek.
U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu należy wykonywać pełne badanie morfologii krwi co tydzień w pierwszym miesiącu, dwa razy na miesiąc w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc w pierwszym roku. Jeśli wystąpi neutropenia, właściwe może być przerwanie lub zakończenie podawania mykofenolanu mofetylu.
- zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka i wymioty.
Leczenie należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynną ciężką chorobą układu pokarmowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23% do 27%). Z tego względu leczenie jest przeciwwskazane w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Lekarz powinien

upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan mofetylu zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzenia ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Zaleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczyć dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia i przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu mofetylu.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir

Podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru jak też jego proleku – walacyklowiru, konkutowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI)

Zaobserwowano zmniejszenie narażenia na MPA, gdy mykofenolan mofetylu podawano z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, takimi jak wodorotlenek magnezu i glinu, i inhibitorami pompy protonowej, w tym lanzoprazolem i pantoprazolem. Nie stwierdzono istotnych różnic, kiedy porównywano odsetek odrzucania przeszczepu czy utraty przeszczepu u pacjentów stosujących

mykofenolan mofetylu równocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy mykofenolan mofetylu podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Leki wpływające na recyrkulację jelitowo-wątrobową (np. cholestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki)

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków, które mają wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cholestyramina

Jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i cholestyraminy, gdyż możliwe jest zmniejszenie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A

Mykofenolan mofetylu nie wpływa na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA).

Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z CsA, należy spodziewać się zwiększenia o około 30% AUC dla MPA. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co skutkuje zmniejszeniem o 30-50% ekspozycji MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych mykofenolanem mofetylu i CsA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus lub belatacept oraz podobne dawki mykofenolanu mofetylu (patrz również punkt 4.4). I odwrotnie, należy się spodziewać zmian ekspozycji MPA po zmianie CsA na inny produkt immunosupresyjny, który nie wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA.

Antybiotyki, które eliminują bakterie produkujące β -glukuronidazę w jelitach (np. antybiotyki z grupy aminoglikozydów, cefalosporyn, fluorochinolonu i penicyliny) mogą zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe MPAG/MPA i prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji MPA. Dostępne są informacje na temat następujących antybiotyków:

Cyprofloksacylina lub amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym

Zgłaszano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepionej nerki w okresie bezpośrednio po rozpoczęciu doustnego przyjmowania cyprofloksacyliny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę stosowania antybiotyku i ustępował w ciągu kilku dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji MPA. Z tego względu zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Norfloksacylina i metronidazol

U zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyliną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyliny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Produkty lecznicze, które wpływają na glukuronidację (np. izawukonazol, telmisartan)

Jednoczesne podawanie leków wpływających na glukuronidację MPA może zmieniać jego ekspozycję. Dlatego też zaleca się zachowanie ostrożności, gdy leki te podawane są jednocześnie z mykofenolanem mofetylu.

Izawukonazol

Podczas jednoczesnego podawania izawukonazolu i MPA zaobserwowano zwiększenie ekspozycji na MPA ($AUC_{0-\infty}$) o 35%.

Telmisartan

Jednoczesne stosowanie telmisartanu i mykofenolanu mofetylu skutkowało zmniejszeniem stężeń MPA o około 30%. Telmisartan zmienia wydalenie MPA poprzez zwiększenie ekspresji PPAR gamma (receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów, *ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), co z kolei zwiększa ekspresję i aktywność izoformy 1A9 urydyno-5'-difosforanu glukuronozylotransferazy (UGT1A9). Porównując odsetki odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu i profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu z, lub bez, jednoczesnego stosowania telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetyki interakcji lekowej.

Gancyklowir

Opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu i dożylnego podawania gancyklowiru oraz na znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących jednocześnie mykofenolanu mofetylu i gancyklowir lub jego prolek, np. walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie na farmakodynamikę ani farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna

U pacjentów nie przyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję ($AUC_{0-12\text{ h}}$) MPA. W razie równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję MPA i odpowiednio dostosować dawkę mykofenolanu mofetylu, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Sewelamer

W razie jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości $C_{\max}$ i $AUC_{0-12\text{ h}}$ MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Mimo to, zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Takrolimus

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie mykofenolanu mofetylu i takrolimu, wartości AUC i $C_{\max}$ MPA, aktywnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zostały

znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Stwierdzono natomiast zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu mykofenolanu mofetylu (1,5 g dwa razy na dobę rano i wieczorem) biorcom przeszczepionej wątroby otrzymującym takrolimus. Jednakże u pacjentów po przeszczepieniu nerki mykofenolan mofetylu wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Żywe szczepionki

Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Możliwe interakcje

Jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu u małp trzykrotnie zwiększa wartość AUC MPAG. Tym samym inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu mogą konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia w osoczu MPAG lub innej substancji wydzielanej drogą sekrecji cewkowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Poleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża

Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.3).

Rozpoczynając terapię, kobiety w wieku rozrodczym muszą być świadome zwiększonego ryzyka utraty ciąży i wad wrodzonych dziecka oraz uzyskać zalecenia dotyczące zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentki w wieku rozrodczym powinny uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie drugiego testu 8-10 dni po pierwszym. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu na termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. Testy ciążowe powinny być powtarzane zgodnie z wymogami klinicznymi (np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z pacjentem wyniki każdego testu ciążowego. Należy poinformować pacjentkę o potrzebie niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza, gdy zauważy objawy ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych.

- Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u 45-49% kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- W oparciu o dane z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadków żywych urodzeń jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu, (w porównaniu do 2 -3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zaobserwowano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych. Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe);
- wady twarzy takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hipertelorizm oczny;
- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wrodzone wady serca takie jak ubytki przegrody przedsionka i komory,
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małocze;
- wrodzona torbiel spłotu naczyńiówki;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Ograniczone dane pokazują, że kwas mykofenolowy przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez kwas mykofenolowy u dzieci karmionych piersią, stosowanie leczenia jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Mężczyźni

Ograniczone dostępne dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka lub poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu.

MPA ma silne działanie teratogenne. Nie wiadomo, czy MPA jest obecny w nasieniu. Obliczenia dokonane w oparciu o dane pochodzące od zwierząt wykazują, że maksymalna ilość MPA, która może zostać przeniesiona do organizmu kobiety, jest tak mała, że jego działanie jest mało prawdopodobne. W badaniach na zwierzętach wykazano tylko niewielkie genotoksyczne działanie mykofenolanu stosowanego w stężeniach większych niż stężenia uzyskane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi, dlatego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka genotoksycznego działania na komórki nasienia.

Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni w wieku rozrodczym

powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

Płodność

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólnoustrojowa ekspozycja po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność ani rozrodczość matek czy osobników z następnych pokoleń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mykofenolan mofetylu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Leczenie może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub hipotensję i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%), zakażenia bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki, wątroby i serca.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących leczenia mykofenolanem mofetylu u dorosłych i młodzieży lub odnotowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zarażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często	Bardzo często
Leukocytoza	Często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często	Niezbyt często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Małopłytkowość	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Kwasica	Często	Często	Bardzo często
Hipercholesterolemia	Bardzo często	Często	Bardzo często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperlipidemia	Często	Często	Bardzo często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często	Często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Hiperurykemia	Często	Często	Bardzo często
Dna moczanowa	Często	Często	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często
Zaburzenia psychiczne			
Stan splątania	Często	Bardzo często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Depresja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Bezsenna	Często	Bardzo często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często	Bardzo często
Lęk	Często	Bardzo często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonía	Często	Często	Bardzo często
Parestezie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Senność	Często	Często	Bardzo często
Drżenie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często	Często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca			
Tachykardia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo rzadko	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przełyku	Często	Często	Często
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Wzdęcia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często	Często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często	Często
Owrzodzenie ust	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często	Często
Hipogammaglobulinemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Reakcje anafilaktyczne	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Żółtaczka	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Trądzik	Często	Często	Bardzo często
Łysienie	Często	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	Często	Często	Bardzo często
Oslabienie mięśni	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Krwiomocz	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często	Bardzo często

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Oslabienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn <i>de novo</i>	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, zwiększone jest ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Dane 3-letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje

U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki, serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK, a także przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Cytopenie, w tym leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia, to znane zagrożenia związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu i mogą one prowadzić lub przyczyniać się do wystąpienia zakażeń i krwotoków (patrz punkt 4.4). Zgłaszano agranulocytozę i neutropenię; dlatego zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). Odnotowano przypadki niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, z których część zakończyła się zgonem.

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzoną czynnością neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najcięższymi zaburzeniami żołądka i jelit były owrzodzenie i krwotok, które są znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu. W rejestracyjnych badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie wrzodów jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy i jelit, często powikłanych krwotokiem, a także krwawe wymioty, czarne stolce oraz krwotoczne postaci zapalenia żołądka i okrężnicy. Jednak najczęstszymi zaburzeniami żołądka i jelit były: biegunka, nudności i wymioty. Badanie endoskopowe pacjentów z biegunką związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu wykazało pojedyncze przypadki zaniku kosmków jelitowych (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

Raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu, głównie w pierwszym trymestrze ciąży, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia wrodzone

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem. Pojawiły się również zgłoszenia rozstrzeni płuc u dzieci i dorosłych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano obrzęk, w tym obrzęki obwodowe, obrzęki twarzy i moszny. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn *de novo*, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze

stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oceniano w długoterminowym badaniu klinicznym, do którego włączono 33 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 18 lat, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 23 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u tych 33 pacjentów był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów narządów mięsnych.

Podobne obserwacje poczyniono w innym badaniu klinicznym, do którego włączono 100 biorców przeszczepu nerki z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 18 lat. Rodzaj i częstość działań niepożądanych u pacjentów, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 600 mg/m² pc., maksymalnie 1 g/m² pc. dwa razy na dobę były na ogół porównywalne z rodzajem i częstością działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę. Podsumowanie częściej występujących działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2 poniżej:

Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych obserwowanych częściej niż u dorosłych w badaniu oceniającym mykofenolan mofetylu u 100 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki (dawkowanie ustalane w oparciu o wiek/powierzchnię ciała [600 mg/m² pc., do 1 g/m² BID.]

Działanie niepożądane (MedDRA) Klasyfikacja układów i narządów	<6 lat (n=33)	6-11 lat (n=34)	12-18 lat (n=33)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często (48,5%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (51,5%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Leukopenia	Bardzo często (30,3%)	Bardzo często (29,4%)	Bardzo często (12,1%)
Niedokrwistość	Bardzo często (51,5%)	Bardzo często (32,4%)	Bardzo często (27,3%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często (87,9%)	Bardzo często (67,6%)	Bardzo często (30,3%)
Wymioty	Bardzo często (69,7%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (36,4%)

Na podstawie ograniczonych danych dla podzbioru (tj. 33 ze 100 pacjentów) stwierdzono większą częstość występowania ciężkiej biegunki (często, 9,1%) oraz kandydozy śluzówkowo-skórnej (bardzo często, 21,2%) u dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu z kohortą starszych dzieci i młodzieży, w której nie zgłoszono żadnego przypadku ciężkiej biegunki (0,0%), a kandydoza śluzówkowo-skórna występowała często (7,5%).

Przegląd dostępnego piśmiennictwa medycznego dotyczącego biorców przeszczepów wątroby i serca z populacji dzieci i młodzieży wykazuje, że rodzaj i częstość zgłaszanych działań niepożądanych są zgodne z tymi obserwowanymi u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych po transplantacji nerki.

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania następujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami (patrz punkt 4.4):

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka i wymioty.

Pacjenci w wieku poniżej 2 lat po przeszczepieniu nerki mogą być bardziej narażeni na zakażenia i zdarzenia w obrębie układu oddechowego w porównaniu ze starszymi pacjentami. Jednak dane te należy interpretować ostrożnie z uwagi na bardzo ograniczoną liczbę zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczących tych samych pacjentów cierpiących na wiele zakażeń.

W razie wystąpienia działań niepożądanych można rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli będzie to konieczne klinicznie.

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. W porównaniu z młodszymi chorymi u osób w podeszłym wieku, u których mykofenolan mofetylu stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, może być znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), a także krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W ogromnej większości tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych lub były one zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego i miały korzystny wynik. Jednak po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono pojedyncze poważne przypadki, w tym przypadki śmiertelne.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W razie rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie mykofenolanu mofetylu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć klinicznie znaczne ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, ATC kod L04A A06

Mechanizm działania

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem IMPDH, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje depryzacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów.

Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwaa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu.

Dystrybucja

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

We wczesnym okresie po transplantacji (<40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnie wartości AUC dla MPA są o około 30% mniejsze i wartości C_{max} o około 40% mniejsze w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (izoforma UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jest ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie aktywny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane mykofenolanu mofetylu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (<1% dawki) jako MPA w moczu. Doustne podanie mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (>100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

Poprzez wpływ na recyrkulację jelitowo-wątrobową leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9).

Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczenie MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce, MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcję z nerkowymi transporterami anionów organicznych.

Krażenie jelitowo-wątrobowe utrudnia dokładne określenie parametrów dystrybucji MPA, stąd też można wskazać jedynie wartości pozorne. U zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą autoimmunologiczną obserwowano przybliżone wartości klirensu wynoszące odpowiednio 10,6 l/h i 8,27 l/h oraz wartości okresu półtrwania wynoszące 17 godzin. U pacjentów po przeszczepieniu średnie wartości klirensu były większe (zakres 11,9-34,9 l/h), a średnie wartości okresu półtrwania krótsze (5-11 godzin), przy czym różnica między pacjentami po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca była niewielka. U poszczególnych pacjentów te parametry eliminacji różnią się w zależności od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czasu po transplantacji, stężenia albumin w osoczu i czynności nerek. Czynniki te wyjaśniają, dlaczego obserwuje się zmniejszoną ekspozycję na mykofenolan, gdy mykofenolan mofetylu jest podawany jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.5) i dlaczego stężenia w osoczu mają tendencję do zwiększania się w czasie w porównaniu do tego, co obserwuje się bezpośrednio po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/ min/1,73 m²) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC_{0-12 h} dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC_{0-12 h} dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenie czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miększu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju choroby. Choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież

U 33 pediatrycznych biorców allogenicznych przeszczepów nerek ustalono, że dawką, po której przewidywano uzyskanie AUC_{0-12h} MPA najbardziej zbliżone do ekspozycji docelowej wynoszącej 27,2 h·mg/l, było 600 mg/m² pc. oraz że dawki obliczone na podstawie szacowanej powierzchni ciała (BSA) zmniejszyły zmienność międzyosobniczą (współczynnik zmienności, CV) o około 10%. Dlatego preferuje się ustalanie dawki raczej w oparciu o pc. niż o masę ciała.

Parametry farmakokinetyczne oceniono u najwyżej 55 pacjentów (w wieku od 1 roku do 18 lat) po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m², maksymalnie 1 g/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie, zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 3 poniżej. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej dzieci i młodzieży były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

W grupie pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby przeprowadzono otwarte badanie bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu podawanego doustnie, z udziałem 7 pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny i którzy jednocześnie otrzymywali leczenie cyklosporyną i kortykosteroidem. Oszacowano dawkę, po której przewidywano uzyskanie ekspozycji 58 h·mg/l w stabilnym okresie po transplantacji. Średnia $\pm$ SD AUC_{0-12} (skorygowana względem dawki 600 mg/m² pc.) wyniosła 47,0 $\pm$ 21,8 h·mg/l, skorygowane C_{max} wyniosło 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wyniosła 0,75h. W badanej populacji, aby uzyskać docelową wartość AUC_{0-12} wynoszącą 58 h·mg/l w późnym okresie po transplantacji konieczne byłoby zastosowanie dawki z zakresu 740-806 mg/m² pc. dwa razy na dobę.

Porównanie wartości AUC MPA znormalizowanych względem dawki (600 mg/m² pc.) u 12 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat po 9 miesiącach od transplantacji z analogicznymi wartościami u 7 pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby [mediana wieku 17 miesięcy (zakres: 10-60 miesięcy w chwili włączenia do badania)] po 6 miesiącach i po okresie potransplantacyjnym wykazało, że dla takiej samej dawki wartości AUC były średnio o 23% mniejsze u pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby były średnio o 23% mniejsze niż u pediatrycznych biorców przeszczepów nerek. Jest to zgodne z potrzebą stosowania u dorosłych biorców przeszczepów wątroby większych dawek niż u dorosłych biorców przeszczepów nerek, dla uzyskania takiej samej ekspozycji.

U dorosłych biorców przeszczepów nerek i biorców przeszczepów serca, którym podano takie same dawki mykofenolanu mofetylu, występuje podobna ekspozycja na MPA. Zgodnie z ustalonym podobieństwem w ekspozycji na MPA dla pediatrycznych i dorosłych biorców przeszczepów nerek po zastosowaniu dawek zalecanych dla każdej z tych grup, istniejące dane pozwalają wnioskować, że ekspozycja na MPA po zastosowaniu zalecanego dawkowania u pediatrycznych i dorosłych biorców przeszczepu serca będzie podobna.

Tabela 3 Średnie wyliczone parametry farmakokinetyki MPA według wieku i czasu po przeszczepieniu (nerki)

Grupa wiekowa (n)	Skorygowane C_{max} mg/l ^A średnia $\pm$ SD	Skorygowane AUC_{0-12h} h·mg/l średnia $\pm$ SD (CI) ^A
7. doba <6 lat (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8-31,9)

6 - <12 lat	(16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 lat	(21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
Wartość p ^B		-	-
<2 lata ^C	(6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 lat	(141)		27,2±11,6
Miesiąc 3.			
<6 lat	(15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 lat	(14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 lat	(17)	17,9±9,57	53,6±20,2F
Wartość p ^B		-	-
<2 lata ^C	(4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 lat	(104)		50,3±23,1
Miesiąc 9.			
<6 lat	(12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 lat	(11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 lat	(14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Wartość p ^B		0,004	-
<2 lata ^C	(4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 lat	(70)		53,5±18,3

AUC_{0-12h}= pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu dla zakresu czasu od 0 h do 12 h; CI=przedział ufności; C_{max}=stężenie maksymalne; MPA=kwas mykofenolowy; SD=odchylenie standardowe; n = liczba pacjentów.

^A W pediatrycznych grupach wiekowych C_{max} i AUC_{0-12h} zostały skorygowane do dawki 600 mg/m² pc. (95% przedziały ufności (CI) wyłącznie dla AUC_{0-12h} w 7. dobie); w grupie dorosłych AUC_{0-12h} zostało skorygowane do dawki 1 g.

^B Wartość p odpowiada połączonej wartości p dla trzech głównych pediatrycznych grup wiekowych i została odnotowana wyłącznie, jeśli jest istotna (p <0,05).

^C Grupa <2 lat jest podzbiorem grupy dzieci w wieku <6 lat: nie przeprowadzono porównań statystycznych.

^D n=20.

^E Dane dla jednego pacjenta były niedostępne z powodu błędów pobrania próbki.

^F n=16.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po transplantacji.

Pacjentki przyjmujące doustne leki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom nie poddanym zabiegom transplantacji (nie otrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony lek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione. Jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu nie wpływało w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad nowotworowym wpływem leku, była od 2 do 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 do 2 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojądrowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do

wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu, tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.6).

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że substancja czynna, MPA, może stwarzać ryzyko dla wód gruntowych w mechanizmie filtracji brzegowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna
Powidon K-30
Magnezu stearynian
Kroscarmeloza sodowa

Otoczka tabletki

Hypromeloza (HPMC 2910)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (PEG 400)
Talk
Indygotyna (E132)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z przezroczystej folii PVC/PVdC-aluminium.

Opakowania po 50, 100, 150, 50 x 1 lub 100 x 1 oraz opakowania zbiorcze zawierające 150 (3 opakowania po 50) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/438/003 (50 tabletek)
EU/1/07/438/004 (150 tabletek)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tabletek)
EU/1/07/438/007 (100 tabletek)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tabletki)
EU/1/07/438/010 (150 (3 x 50) tabletek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 lutego 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 listopada 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Węgry

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Kraków
Polska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Nie dotyczy

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym kwestie dotyczące treści i formatu programu edukacyjnego oraz kwestionariusza obserwacji ciąży, w tym mediów komunikacyjnych, zasad dystrybucji oraz wszelkich innych aspektów programu.

Program edukacyjny ma na celu zapewnienie, że pracownicy służby zdrowia i pacjenci są świadomi działania teratogennego i mutagennego, konieczności wykonywania testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia produktem Myfenax, wymagań dotyczących antykoncepcji zarówno u

mężczyzn jak i kobiet i sposobu postępowania w przypadku ciąży podczas leczenia produktem Myfenax.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, gdzie produkt Myfenax jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy służby zdrowia i pacjenci, którzy mogą przepisywać, podawać lub stosować produkt Myfenax, otrzymają następujący pakiet edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Pakiet informacyjny dla pacjenta

Materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla pracowników służby zdrowia

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać:

- Ulotkę dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjentów

Materiały edukacyjne powinny zawierać następujące kluczowe elementy:

Powinny zostać udostępnione oddzielne przewodniki dla pracowników służby zdrowia i pacjentów. Dla pacjentów, tekst dotyczący mężczyzn powinien być odpowiednio oddzielony od tekstu odnoszącego się do kobiet. Następujące obszary powinny być uwzględnione w tych wytycznych:

- Wprowadzenie w każdym przewodniku ma informować czytelnika, że celem przewodnika jest poinformowanie czytelnika, iż należy unikać ekspozycji płodu oraz jak zminimalizować ryzyko wystąpienia wad wrodzonych i poronień związanych z mykofenolanem mofetylu. Będzie w nim wyjaśnione, że chociaż ten poradnik jest bardzo ważny, nie dostarcza pełnej informacji na temat mykofenolanu mofetylu i należy także uważnie przeczytać ChPL (pracownicy służby zdrowia) oraz ulotkę (pacjenci) dostarczane z lekiem.
- Podstawowe informacje na temat teratogennego i mutagennego działania mykofenolanu mofetylu u ludzi. Ta sekcja dostarczy ważnych informacji dotyczących teratogennego i mutagennego działania mykofenolanu mofetylu. Będą w niej przedstawione szczegółowe informacje na temat charakteru i skali zagrożenia, zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL. Informacje zawarte w tej części ułatwią właściwe zrozumienie ryzyka i wyjaśnią przesłanki dla wprowadzanych środków zapobiegania ciąży. W wytycznych powinno być również wspomniane, że pacjenci nie powinni dawać tego leku innej osobie.
- Doradztwo pacjentów: W tej sekcji podkreślone będzie znaczenie gruntownej, informacyjnej i stałej komunikacji między pacjentem a pracownikiem służby zdrowia na temat zagrożeń dotyczących ciąży związanych z mykofenolanem mofetylu i właściwych strategii minimalizacji, w tym alternatywnych opcji terapeutycznych, w stosownych przypadkach. Konieczność planowania ciąży będzie podkreślona.
- Konieczność unikania narażenia płodu: wymagania dotyczące antykoncepcji dla pacjentów w wieku rozrodczym przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Zostaną wyjaśnione wymagania dotyczące antykoncepcji u aktywnych seksualnie mężczyzn (w tym mężczyzn po wazektomii) i pacjentek w wieku rozrodczym. Będzie wyraźnie podana konieczność antykoncepcji, przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu, łącznie ze szczegółami dotyczącymi okresu, w którym stosowanie antykoncepcji należy kontynuować po zakończeniu leczenia.

Ponadto w tekście dotyczącym kobiet powinny być wyjaśnione wymagania dotyczące wykonania testu ciążowego przed i podczas terapii mykofenolanem mofetylu; w tym zalecenie uzyskania dwóch negatywnych testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia i znaczenia terminów tych testów.

Zostanie również wyjaśniona konieczność wykonywania późniejszych testów ciążowych podczas leczenia.

Informację, że pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia lub przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu. Ponadto, mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia i przez 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu.

Doradztwo w zakresie działania w przypadku ciąży lub podejrzenia wystąpienia w trakcie lub krótko po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Pacjenci zostaną poinformowani, że nie należy przerywać przyjmowania mykofenolanu mofetylu, ale muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem. Wyjaśnienie, że prawidłowy tok postępowania, oparty na ocenie indywidualnej stosunku korzyści do ryzyka, zostanie ustalony na podstawie oceny każdego przypadku przez wymianę informacji pomiędzy lekarzem prowadzącym i pacjentem.

Ponadto, kwestionariusz obserwacji ciąży uwzględniający szczegóły dotyczące ekspozycji podczas ciąży, w tym terminy i dawki; czas trwania leczenia, przed i podczas ciąży; leki stosowane jednocześnie; znane ryzyko teratogenne i pełne informacje na temat wad wrodzonych powinny być uzgodnione z właściwymi organami krajowymi.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Myfenax 250 mg kapsułki, twarde
mycophenolate mofetil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 kapsułek twardych
300 kapsułek twardych
100 x 1 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z kapsułkami Myfenax należy obchodzić się ostrożnie.
Nie otwierać ani nie rozgniatać kapsułek Myfenax. Należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu ze skórą proszku zawartego w kapsułce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/438/001 (100 kapsułek)
EU/1/07/438/002 (300 kapsułek)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 kapsułek)

13. NUMER SERII

Nr serii (LOT)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Myfenax 250 mg kapsułki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (W TYM BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myfenax 250 mg kapsułki, twarde
mycophenolate mofetil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 300 (3 opakowania po 100) kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z kapsułkami Myfenax należy obchodzić się ostrożnie.
Nie otwierać ani nie rozgniatać kapsułek Myfenax. Należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu ze skórą proszku zawartego w kapsułce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/438/009 300 kapsułek (3 opakowania po 100)

13. NUMER SERII

Nr serii (LOT)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Myfenax 250 mg kapsułki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
POŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myfenax 250 mg kapsułki, twarde
mycophenolate mofetil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 kapsułek
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z kapsułkami Myfenax należy obchodzić się ostrożnie.
Nie otwierać ani nie rozgniatać kapsułek Myfenax. Należy unikać inhalacji lub bezpośredniego kontaktu ze skórą proszku zawartego w kapsułce.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/07/438/009

13. NUMER SERII

Nr serii (LOT)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Myfenax 250 mg kapsułki

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FOLIA BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myfenax 250 mg kapsułki, twarde
mycophenolate mofetil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

LOT:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Myfenax 500 mg tabletki powlekane
mycophenolate mofetil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

50 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
150 tabletek powlekanych
50 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z tabletkami Myfenax należy obchodzić się ostrożnie.
Nie rozgniatać tabletek Myfenax.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/07/438/003 (50 tabletek)
EU/1/07/438/004 (150 tabletek)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tabletek)
EU/1/07/438/007 (100 tabletek)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tabletki)

13. NUMER SERII

Nr serii (LOT)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Myfenax 500 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (W TYM BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myfenax 500 mg tabletki powlekane
mycophenolate mofetil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 150 (3 opakowania po 50) tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z tabletkami Myfenax należy obchodzić się ostrożnie.
Nie rozgniatać tabletek Myfenax.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/438/010 150 tabletek (3 opakowania po 50)

13. NUMER SERII

Nr serii (LOT)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Myfenax 500 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZONE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
POŚREDNIE PUDEŁKO TEKSTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myfenax 500 mg tabletki powlekane
mycophenolate mofetil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 tabletek
Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Z tabletkami Myfenax należy obchodzić się ostrożnie.
Nie rozgniatać tabletek Myfenax.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/07/438/010

13. NUMER SERII

Nr serii (LOT)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Myfenax 500 mg tabletki powlekane

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

FOLIA BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myfenax 500 mg tabletki powlekane
mycophenolate mofetil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Teva B.V.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

LOT:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Myfenax 250 mg kapsulki, twarde mycophenolate mofetil

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Myfenax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Myfenax
3. Jak przyjmować lek Myfenax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Myfenax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Myfenax i w jakim celu się go stosuje

Lek Myfenax jest lekiem stosowanym do zmniejszenia aktywności immunologicznej.

Substancją czynną zawartą w leku jest mykofenolan mofetylu.

Lek Myfenax jest stosowany u dorosłych i dzieci w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Lek ten jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami o podobnym działaniu (takimi jak cyklosporyna i kortykosteroidy).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Myfenax

OSTRZEŻENIE

Mykofenolan wywołuje wady wrodzone i poronienia. Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym, która może zajść w ciążę, musi przed rozpoczęciem leczenia przedstawić ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza.

Lekarz omówi z pacjentem terapię i przekaze pisemne informacje, w szczególności dotyczące wpływu mykofenolanu na nienarodzone dzieci. Należy przeczytać uważnie informację i postępować zgodnie z instrukcjami.

Jeśli pacjent nie zrozumie w pełni tych instrukcji, należy zwrócić się do lekarza, aby wyjaśnił je ponownie przed przyjęciem mykofenolanu. Należy zapoznać się także z dalszymi informacjami przedstawionymi w tym punkcie w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności” i „Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią”.

Kiedy nie stosować leku Myfenax

- Jeśli pacjent ma uczulenie na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę i przed pierwszym przepisaniem leku nie dostarczyła wyniku testu ciążowego wykluczającego ciążę, ponieważ mykofenolan powoduje wady wrodzone i poronienia.
- W przypadku ciąży, planowania ciąży lub podejrzenia ciąży.

- W przypadku niestosowania skutecznej antykoncepcji („Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią”).
- W trakcie karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości, należy przed przyjęciem leku Myfenax skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Myfenax należy porozmawiać z lekarzem:

- jeżeli pacjent ma ponad 65 lat, ponieważ w porównaniu z młodszymi pacjentami może być narażony na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia wirusowe, krwawienie z przewodu pokarmowego i obrzęk płuc.
- gdy występują jakiegokolwiek objawy zakażenia (np. gorączka, ból gardła), bądź siniaki lub krwawienie z niewiadomej przyczyny.
- gdy obecnie występują lub kiedykolwiek u pacjenta występowały problemy dotyczące przewodu pokarmowego, na przykład choroba wrzodowa żołądka.
- gdy pacjentka planuje ciążę lub jeśli pacjentka zaszła w ciążę w czasie gdy ona lub jej partner stosowali lek Myfenax.
- jeżeli u pacjenta występuje dziedziczny niedobór enzymów, taki jak zespół Lescha-Nyhana i Kelleya-Seegmillera.

Lek Myfenax osłabia mechanizmy obronne organizmu. Z tego powodu zwiększone jest ryzyko wystąpienia raka skóry. Dlatego należy ograniczyć narażenie skóry na działanie promieni słonecznych i promieni ultrafioletowych (UV) nosząc odpowiednią odzież ochronną i stosując filtry słoneczne o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjent nie może oddawać krwi podczas leczenia lekiem Myfenax i co najmniej przez 6 tygodni po zakończeniu leczenia. Mężczyźni nie mogą oddawać nasienia w trakcie leczenia lekiem Myfenax i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia.

Dzieci i młodzież

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, wystąpienie niektórych działań niepożądanych może być bardziej prawdopodobne niż u dorosłych. Do działań takich należą biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi oraz, prawdopodobnie, nowotwór węzłów chłonnych (chłoniak) lub skóry.

Kapsułki są odpowiednie tylko dla tych dzieci, które potrafią połykać leki w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie wątpliwości dotyczących wszelkich kwestii związanych z leczeniem dziecka należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Myfenax a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W następujących sytuacjach przed rozpoczęciem przyjmowania leku Myfenax należy skonsultować się z lekarzem:

- Gdy pacjent stosuje inne leki zawierające:
 - o azatioprynę lub inne leki immunosupresyjne (leki, które czasami otrzymują pacjenci po zabiegu transplantacji),
 - o cholestyraminę (zazwyczaj stosowana u pacjentów, którzy mają duże stężenie cholesterolu we krwi), ryfampicynę (antybiotyk),
 - o leki zobojętniające sok żołądkowy lub inhibitory pompy protonowej (stosowane w razie problemów z kwasowością w żołądku, takich jak niestrawność),
 - o leki wiążące fosforany (stosowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów)
 - o antybiotyki – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych

- o izawukonazol – stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- o telmisartan – stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi
- o lub jakiegokolwiek inne leki (uwzględniając również leki sprzedawane bez recepty), o których lekarz prowadzący nie został poinformowany.
- W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką). Lekarz zaleci odpowiednie postępowanie.

Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią

Antykoncepcja u kobiet przyjmujących lek Myfenax

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i może zajść w ciążę, w trakcie leczenia lekiem Myfenax musi stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem przyjmowania leku Myfenax
- podczas całego okresu terapii lekiem Myfenax
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku Myfenax

Należy porozmawiać z lekarzem o najbardziej odpowiedniej metodzie zapobiegania ciąży. Wybór będzie zależał od indywidualnej sytuacji pacjentki. Najlepiej, by pacjentka stosowała dwie metody antykoncepcji, ponieważ zmniejszy to ryzyko niezamierzonej ciąży. **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjentka uważa, że antykoncepcja może nie być skuteczna lub jeśli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę antykoncepcyjną.**

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli dotyczy jej którekolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie ustało z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę);
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków);
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia);
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa);
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy;
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie zaczęła jeszcze miesiączkować.

Antykoncepcja u mężczyzn przyjmujących lek Myfenax

Dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko poronienia lub wad wrodzonych u dziecka, w przypadku gdy ojciec przyjmuje mykofenolan. Jednak ryzyka tego nie można całkowicie wykluczyć. W ramach środków ostrożności zaleca się, by pacjent lub jego partnerka stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 90 dni po zakończeniu przyjmowania leku Myfenax.

Planując dziecko, należy porozmawiać z lekarzem o ryzyku i innych sposobach leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lekarz poinformuje pacjentkę o ryzyku związanym z ciążą i innym leczeniu, które można podjąć, aby zapobiec odrzucaniu przeszczepionego narządu, jeśli:

- pacjentka planuje ciążę,
- u pacjentki nie wystąpiło krwawienie miesięczne lub wystąpiło nietypowe krwawienie miesięczne lub kobieta podejrzewa, że jest w ciąży,
- pacjentka współżyła bez użycia skutecznych metod antykoncepcji.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia mykofenolanem. Należy jednak w dalszym ciągu przyjmować lek Myfenax, do czasu skontaktowania z lekarzem.

Ciąża

Mykofenolan powoduje bardzo często poronienia (50%) oraz ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka (23-27%). Do zgłaszanych wad wrodzonych należały wady uszu, oczu, twarzy (rozszerzenie wargi/podniebienia), wady rozwojowe palców, serca, przełyku (przewód łączący gardło z żołądkiem), nerek i układu nerwowego (na przykład rozszerzenie kręgosłupa (nieprawidłowo uformowane kości kręgosłupa)). U dziecka pacjentki leczonej mykofenolanem może wystąpić jedna z tych anomalii lub więcej niż jedna. Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym musi przed rozpoczęciem leczenia dostarczyć ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza. Lekarz może poprosić o wykonanie przed rozpoczęciem leczenia więcej niż jednego testu, aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Myfenax w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Myfenax wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami, czy na obsługę maszyn. Jeśli pacjent odczuwa senność, odrętwienie lub splątanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce i nie prowadzić pojazdów, ani nie posługiwać się narzędziami i nie obsługiwać maszyn do czasu poprawy samopoczucia.

Myfenax zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na twardą kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Myfenax

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie rozpoczyna i monitoruje lekarz, który specjalizuje się w przeszczepach.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Myfenax to:

Przeszczepienie nerki

Dorośli

Pierwsza dawka leku powinna być podana w ciągu 72 godzin po zabiegu transplantacji. Zalecaną dawką dobową jest 8 kapsułek (2 g substancji czynnej) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach. To oznacza, że należy przyjmować 4 kapsułki rano i 4 kapsułki wieczorem.

Dzieci

Kapsułki są odpowiednie wyłącznie dla dzieci, które potrafią połykać lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.

Lekarz zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych lub „m²”). Zalecana dawka początkowa leku wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g). Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie przeprowadzonej przez lekarza oceny klinicznej.

Przeszczepienie serca

Dorośli

Pierwsza dawka leku powinna być podana w ciągu 5 dni po zabiegu transplantacji. Zalecaną dawką

dobową jest 12 kapsułek (3 g substancji czynnej) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach. To oznacza, że należy przyjmować 6 kapsułek rano i 6 kapsułek wieczorem.

Dzieci

Kapsułki są odpowiednie wyłącznie dla dzieci, które potrafią połykać lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.

Lekarz dziecka określi odpowiednią dawkę w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchnię ciała – mierzoną w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie, na podstawie przeprowadzonej przez lekarza oceny klinicznej. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

Pierwsza dawka leku Myfenax w postaci doustnej powinna być podana po upływie co najmniej 4 dni od transplantacji oraz kiedy pacjent może przełykać leki doustne. Zalecaną dawką dobową jest 12 kapsułek (3 g substancji czynnej) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach. To oznacza, że należy przyjmować 6 kapsułek rano i 6 kapsułek wieczorem.

Dzieci

Kapsułki są odpowiednie wyłącznie dla dzieci, które potrafią połykać lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.

Lekarz dziecka określi odpowiednią dawkę w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchnię ciała – mierzoną w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie przeprowadzonej przez lekarza oceny klinicznej. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g).

Metoda i droga podawania

Należy połykać kapsułki w całości popijając szklanką wody. Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Kapsułek nie należy łamać ani zgniatać. Nie należy przyjmować kapsułek uszkodzonych, otwartych czy podzielonych. Należy unikać kontaktu z proszkiem z uszkodzonej kapsułki. Jeśli kapsułka przełamie się przypadkiem, należy zmyć proszek ze skóry mydłem i wodą. W razie kontaktu proszku z oczami lub jamą ustną, należy płukać oczy lub jamę ustną dużą ilością zwykłej, świeżej wody.

Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo trzeba będzie zapobiegać odrzucaniu przeszczepionego narządu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Myfenax

Ważne jest by nie zażywać większej liczby kapsułek niż zalecana. Po zażyciu większej liczby kapsułek niż zalecana przez lekarza lub podejrzeniu, że lek mogło połknąć dziecko, należy natychmiast skontaktować się z oddziałem ratunkowym najbliższego szpitala lub z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Myfenax

Jeśli lek nie został przyjęty o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę tak szybko, jak to możliwe, potem należy przyjmować lek jak zwykle.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Myfenax

Nie należy przerywać przyjmowania leku Myfenax, nawet jeśli pacjent czuje się lepiej. Ważne jest, aby zażywać lek tak długo jak to zalecił lekarz. Przerwanie leczenia lekiem Myfenax może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia bez

porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych – pacjent może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła;
- siniaki lub krwawienie z niewiadomej przyczyny;
- wysypka, świąd, pokrzywka, duszność lub trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub kaszel, wrażenie bliskiego omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, niedociśnienie, z lub bez łagodnego uogólnionego świądu, zaczerwienienie skóry i obrzęk twarzy/gardła (objawy ciężkiej reakcji alergicznej);
- czarny lub krwawy stolec lub wymiotuje krwią lub ciemnymi cząstkami, które wyglądają jak fusy z kawy. Mogą to być objawy krwawienia z żołądka lub jelit.

Częstość występowania niektórych działań niepożądanych zależy od tego, który narząd przeszczepiono, tj. niektóre działania niepożądane mogą występować częściej lub rzadziej w zależności, czy produkt leczniczy stosuje się dla zapobieżenia odrzucania przez organizm przeszczepionego serca, czy przeszczepionej nerki. Dla jasności, każde działanie niepożądane jest zawsze wymienione pod największą częstością jego występowania.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zakażenia bakteryjne, wirusowe i/lub grzybicze
- ciężkie zakażenie, które może objąć cały organizm
- zmniejszenie liczby białych krwinek, płytek krwi lub czerwonych krwinek, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń, siniaków, krwawień, duszności i osłabienia
- krwawienie podskórne
- zwiększenie liczby białych krwinek
- zakwaszenie organizmu
- wysokie stężenie cholesterolu i tłuszczów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- wysokie stężenie potasu we krwi, niskie stężenie potasu, magnezu, wapnia i/lub fosforanów we krwi
- wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, dna moczanowa
- niepokój ruchowy, zaburzenia myśli, postrzegania i poziomu świadomości, depresja, uczucie lęku, trudności ze snem
- zwiększone napięcie mięśni, drżenia, senność, zawroty głowy, bóle głowy, mrowienie, kłucie lub drętwienie
- przyspieszone bicie serca
- niskie/wysokie ciśnienie krwi, rozszerzenie naczyń krwionośnych
- gromadzenie się płynu w płucach, zadyszka, kaszel
- wzdęty brzuch
- wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
- zaparcie, niestrawność, wiatry (wzdęcia)
- zmniejszenie apetytu
- zmiany wartości różnych parametrów laboratoryjnych

- zapalenie wątroby, zażółcenie skóry i gałek ocznych
- przerost skóry, wysypka, trądzik
- osłabienie mięśni
- ból stawów
- zaburzenia czynności nerek
- krew w moczu
- gorączka, uczucie zimna, ból, uczucie osłabienia
- zatrzymanie płynów w organizmie
- wybrzuszenie się części narządu wewnętrzznego lub tkanki przez osłabione miejsce w mięśniach brzusznych (przepuklina)
- ból mięśni, szyi i pleców

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)

- rak skóry, nierakowy przerost skóry
- nieprawidłowy lub nadmierny przerost tkanki
- zmniejszenie liczby wszystkich krwinek
- łagodne powiększenie węzłów chłonnych, zmiany zapalne skóry (chłoniak rzekomy)
- zmniejszenie masy ciała
- nietypowe myślenie
- drgawki
- zaburzenia odczuwania smaku
- zakrzep w żyłę
- zapalenie tkanki wyściełającej wewnętrzną ścianę jamy brzusznej i pokrywającej większość narządów jamy brzusznej
- niedrożność jelit
- zapalenie jelita grubego, które powoduje ból brzucha lub biegunkę (czasami spowodowane cytomegalowirusem), wrzód jamy ustnej i(lub) żołądka lub dwunastnicy, zapalenie żołądka, przełyku lub jamy ustnej i warg
- odbijanie
- wypadanie włosów
- złe samopoczucie
- przerost tkanki dziąseł
- zapalenie trzustki, co powoduje silny ból jamy brzusznej i pleców

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- zakażenia pierwotniacze
- przerost tkanki limfatycznej, w tym guzy złośliwe
- niewystarczające wytwarzanie czerwonych krwinek
- ciężkie choroby szpiku kostnego
- gromadzenie się płynu limfatycznego w organizmie
- zadyszka, kaszel, który może być związany z rozstrzeniami oskrzeli (stanem, w którym drogi oddechowe są nietypowo rozszerzone) lub zwłóknieniem płuc (zbliznowaceniem płuc). Należy zgłosić lekarzowi, jeśli rozwinie się utrzymujący się kaszel lub duszność.
- zmniejszenie liczby przeciwciał we krwi
- znaczne zmniejszenie liczby niektórych białych krwinek (możliwe objawy obejmują gorączkę, ból gardła, częste zakażenia) (agranulocytoza)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zmiany wewnętrznej ściany jelita cienkiego (zanik kosmków jelitowych)
- ciężkie zapalenie błony pokrywającej mózg i rdzeń kręgowy
- ciężkie zapalenie serca i jego zastawek
- zakażenia bakteryjne zwykle prowadzące do ciężkich zaburzeń czynności płuc (gruźlica, atypowe zakażenie mykobakteryjne)
- ciężka choroba nerek (nefropatia związana z wirusem BK)
- ciężka choroba ośrodkowego układu nerwowego (postępująca leukoencefalopatia)

- wieloogniskowa związana z wirusem JC)
- zmniejszenie liczby niektórych białych krwinek (neutropenia)
- zmiana kształtu niektórych białych krwinek

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, ryzyko wystąpienia niektórych działań niepożądanych jest większe niż u dorosłych. Są to: biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek we krwi, a także, prawdopodobnie, chłoniak lub rak skóry.

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Myfenax

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Myfenax

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.
- Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki

Skrobia kukurydziana żelowana
Powidon K-30
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Wieczko kapsułki

Indygokarmin (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Korpus kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Czarny tusz zawierający: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy i potasu wodorotlenek

Jak wygląda lek Myfenax i co zawiera opakowanie

Kapsułka, twarda:

Korpus kapsułki: karmelowy, nieprzezroczysty, oznakowany czarnym napisem „250”

Wieczko kapsułki: jasnoniebieskie, nieprzezroczyste, oznakowane czarnym napisem „M”.

Myfenax 250 mg kapsułki twarde jest dostępny w blistrach z folii aluminiowej – przezroczysta folia z PVC/PVdC w opakowaniach po 100, 300 lub 100 x 1 kapsułek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 300 (3 opakowania po 100) kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

Wytwórcy

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Węgry

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Kraków
Polska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Myfenax 500 mg tabletki powlekane mycophenolate mofetil

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Myfenax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Myfenax
3. Jak przyjmować lek Myfenax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Myfenax
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Myfenax i w jakim celu się go stosuje

Myfenax jest lekiem stosowanym do zmniejszenia aktywności immunologicznej.

Substancją czynną zawartą w leku jest mykofenolan mofetylu.

Myfenax jest stosowany u dorosłych i dzieci w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Lek ten jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami o podobnym działaniu (takimi jak cyklosporyna i kortykosteroidy).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Myfenax

OSTRZEŻENIE

Mykofenolan wywołuje wady wrodzone i poronienia. Jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym, która może zajść w ciążę, musi przed rozpoczęciem leczenia przedstawić ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza.

Lekarz omówi z pacjentem terapię i przekaze pisemne informacje, w szczególności dotyczące wpływu mykofenolanu na nienarodzone dzieci. Należy przeczytać uważnie informację i postępować zgodnie z instrukcjami.

Jeśli pacjent nie zrozumie w pełni tych instrukcji, należy zwrócić się do lekarza, aby wyjaśnił je ponownie przed przyjęciem mykofenolanu. Należy zapoznać się także z dalszymi informacjami przedstawionymi w tym punkcie w części „Ostrzeżenia i środki ostrożności” i „Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią”.

Kiedy nie stosować leku Myfenax

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę i przed pierwszym przepisaniem leku nie dostarczyła wyniku testu ciążowego wykluczającego ciążę, mykofenolan powoduje wady wrodzone i poronienia.
- W przypadku ciąży, planowania ciąży lub podejrzenia ciąży.

- W przypadku niestosowania skutecznej antykoncepcji (patrz „Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią”).
- W trakcie karmienia piersią.

Nie należy stosować tego leku, jeśli którykolwiek z powyższych przypadków dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości, należy przed przyjęciem leku Myfenax skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Myfenax należy porozmawiać z lekarzem:

- jeżeli pacjent ma ponad 65 lat, ponieważ w porównaniu z młodszymi pacjentami może być narażony na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia wirusowe, krwawienie z przewodu pokarmowego i obrzęk płuc.
- gdy występują jakiegokolwiek objawy zakażenia (np. gorączka, ból gardła), bądź siniaki lub krwawienie z niewiadomej przyczyny.
- gdy obecnie występują lub kiedykolwiek u pacjenta występowały problemy dotyczące przewodu pokarmowego, na przykład choroba wrzodowa żołądka.
- gdy pacjentka planuje ciążę lub jeśli pacjentka zaszła w ciążę w czasie gdy ona lub jej partner stosowali lek Myfenax.
- jeżeli u pacjenta występuje dziedziczny niedobór enzymów, taki jak zespół Lescha-Nyhana i Kelleya-Seegmillera.

Lek Myfenax osłabia mechanizmy obronne organizmu. Z tego powodu zwiększone jest ryzyko wystąpienia raka skóry. Dlatego należy ograniczyć narażenie skóry na działanie promieni słonecznych i promieni ultrafioletowych (UV) nosząc odpowiednią odzież ochronną i stosując filtry słoneczne o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjent nie może oddawać krwi podczas leczenia lekiem Myfenax i co najmniej przez 6 tygodni po zakończeniu leczenia. Mężczyźni nie mogą oddawać nasienia w trakcie leczenia lekiem Myfenax i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu leczenia.

Dzieci i młodzież

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, wystąpienie niektórych działań niepożądanych może być bardziej prawdopodobne niż u dorosłych. Do działań takich należą: biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek i zmniejszenie liczby białych krwinek we krwi oraz, prawdopodobnie, nowotwór węzłów chłonnych (chłoniak) lub skóry.

Tabletki są odpowiednie tylko dla tych dzieci, które potrafią połykać leki w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza.

W razie wątpliwości dotyczących wszelkich kwestii związanych z leczeniem dziecka należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Myfenax a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W następujących sytuacjach przed rozpoczęciem przyjmowania leku Myfenax należy skonsultować się z lekarzem:

- Gdy pacjent stosuje inne leki zawierające:
 - o azatioprynę lub inne leki immunosupresyjne (leki, które czasami otrzymują pacjenci po zabiegu transplantacji),
 - o cholestyraminę (zazwyczaj stosowana u pacjentów, którzy mają duże stężenie cholesterolu we krwi), ryfampicynę (antybiotyk),
 - o leki zobojętniające sok żołądkowy lub inhibitory pompy protonowej (stosowane w razie problemów z kwasowością w żołądku, takich jak niestrawność),
 - o leki wiążące fosforany (stosowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów)
 - o antybiotyki – stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych

- o izawukonazol – stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- o telmisartan – stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi
- o lub jakiegokolwiek inne leki (uwzględniając również leki sprzedawane bez recepty), o których lekarz prowadzący nie został poinformowany.
- W razie konieczności zaszczepienia się (żywą szczepionką). Lekarz zaleci odpowiednie postępowanie.

Antykoncepcja, ciąża i karmienie piersią

Antykoncepcja u kobiet przyjmujących lek Myfenax

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i może zajść w ciążę, w trakcie leczenia lekiem Myfenax musi stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży. Dotyczy to okresu:

- przed rozpoczęciem przyjmowania leku Myfenax
- podczas całego okresu terapii lekiem Myfenax
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku Myfenax

Należy porozmawiać z lekarzem o najbardziej odpowiedniej metodzie zapobiegania ciąży. Wybór będzie zależał od indywidualnej sytuacji pacjentki. Najlepiej, by pacjentka stosowała dwie metody antykoncepcji, ponieważ zmniejszy to ryzyko niezamierzonej ciąży. **Należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjentka uważa, że antykoncepcja może nie być skuteczna lub jeśli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę antykoncepcyjną.**

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli dotyczy jej którekolwiek z poniższych kryteriów:

- jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. ma ponad 50 lat i od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie ustało z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę);
- przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków);
- przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia);
- jajniki pacjentki przestały pracować (przedwczesna niewydolność jajników, która została potwierdzona przez specjalistę ginekologa);
- urodziła się z jednym z następujących rzadkich zaburzeń, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy;
- jest dzieckiem lub nastolatką, która nie zaczęła jeszcze miesiączkować.

Antykoncepcja u mężczyzn przyjmujących lek Myfenax

Dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko poronienia lub wad wrodzonych u dziecka, w przypadku gdy ojciec przyjmuje mykofenolan. Jednak ryzyka tego nie można całkowicie wykluczyć. W ramach środków ostrożności zaleca się, by pacjent lub jego partnerka stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 90 dni po zakończeniu przyjmowania leku Myfenax.

Planując dziecko, należy porozmawiać z lekarzem o ryzyku i innych sposobach leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Lekarz poinformuje pacjentkę o ryzyku związanym z ciążą i innym leczeniu, które można podjąć, aby zapobiec odrzucaniu przeszczepionego narządu, jeśli:

- pacjentka planuje ciążę,
- u pacjentki nie wystąpiło krwawienie miesięczne lub wystąpiło nietypowe krwawienie miesięczne lub kobieta podejrzewa, że jest w ciąży,
- pacjentka współżyła bez użycia skutecznych metod antykoncepcji.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia mykofenolanem.

Należy jednak w dalszym ciągu przyjmować lek Myfenax, do czasu skontaktowania z lekarzem.

Ciąża

Mykofenolan powoduje bardzo często poronienia (50%) oraz ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka (23-27%). Do zgłaszanych wad wrodzonych należały wady uszu, oczu, twarzy (rozszczep wargi/podniebienia), wady rozwojowe palców, serca, przełyku (przewód łączący gardło z żołądkiem), nerek i układu nerwowego (na przykład rozszczep kręgosłupa (nieprawidłowo uformowane kości kręgosłupa)). U dziecka pacjentki leczonej mykofenolanem może wystąpić jedna z tych anomalii lub więcej niż jedna.

Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym musi przed rozpoczęciem leczenia dostarczyć ujemny wynik testu ciążowego i stosować się do zaleceń dotyczących antykoncepcji podanych przez lekarza. Lekarz może poprosić o wykonanie przed rozpoczęciem leczenia więcej niż jednego testu, aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Myfenax w przypadku karmienia piersią, ponieważ niewielkie ilości leku mogą przenikać do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Myfenax wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i posługiwanie się narzędziami, czy na obsługę maszyn. Jeśli pacjent odczuwa senność, odrętwienie lub splątanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce i nie prowadzić pojazdów, ani nie posługiwać się narzędziami i nie obsługiwać maszyn do czasu poprawy samopoczucia.

Myfenax zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekana, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Myfenax

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty

Leczenie rozpoczyna i monitoruje lekarz, który specjalizuje się w przeszczepach.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Myfenax to:

Przeszczepienie nerki

Dorośli

Pierwsza dawka leku powinna być podana w ciągu 72 godzin po zabiegu transplantacji. Zalecaną dawką dobową są 4 tabletki (2 g substancji czynnej) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach. To oznacza, że należy przyjmować 2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem.

Dzieci

Tabletki są odpowiednie wyłącznie dla dzieci, które potrafią połykać lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych lub „m²”). Zalecana dawka początkowa leku wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g). Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie przeprowadzonej przez lekarza oceny klinicznej.

Przeszczepienie serca

Dorośli

Pierwsza dawka leku powinna być podana w ciągu 5 dni po zabiegu transplantacji. Zalecaną dawką dobową jest 6 tabletek (3 g substancji czynnej) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach. To oznacza, że należy przyjmować 3 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem.

Dzieci

Tabletki są odpowiednie wyłącznie dla dzieci, które potrafią połykać lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.

Lekarz dziecka zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa leku wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie przeprowadzonej przez lekarza oceny klinicznej. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

Pierwsza dawka leku Myfenax w postaci doustnej powinna być podana po upływie co najmniej 4 dni od transplantacji oraz kiedy pacjent może przełykać leki doustne. Zalecaną dawką dobową jest 6 tabletek (3 g substancji czynnej) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach. To oznacza, że należy przyjmować 3 tabletki rano i 3 tabletki wieczorem.

Dzieci

Tabletki są odpowiednie wyłącznie dla dzieci, które potrafią połykać lek w postaci stałej bez ryzyka zadławienia się. Dlatego lek należy podawać wyłącznie zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem leku.

Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka.

Lekarz dziecka zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka (powierzchni ciała mierzonej w metrach kwadratowych „m²”). Zalecana dawka początkowa leku wynosi 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie przeprowadzonej przez lekarza oceny klinicznej. Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę można w razie konieczności zwiększyć do 900 mg/m² pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową to 3 g).

Metoda i droga podawania

Należy połykać tabletki w całości popijając szklanką wody. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletek nie należy łamać ani zgniatać.

Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo trzeba będzie zapobiegać odrzucaniu przeszczepionego narządu.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Myfenax

Ważne jest by nie zażywać większej liczby tabletek niż zalecana. Po zażyciu większej liczby tabletek niż zalecana przez lekarza lub podejrzenia, że lek mogło połknąć dziecko, należy natychmiast skontaktować się z oddziałem ratunkowym najbliższego szpitala lub z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Myfenax

Jeśli lek nie został przyjęty o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę tak szybko, jak to możliwe, potem należy przyjmować lek jak zwykle.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Myfenax

Nie należy przerywać przyjmowania leku Myfenax, nawet jeśli pacjent czuje się lepiej. Ważne jest, aby zażywać lek tak długo, jak to zalecił lekarz. Przerwanie leczenia lekiem Myfenax może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia bez

porozumienia z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych – pacjent może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej:

- objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła;
- siniaki lub krwawienie z niewiadomej przyczyny;
- wysypka, świąd, pokrzywka, duszność lub trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub kaszel, wrażenie bliskiego omdlenia, zawroty głowy, zaburzenia świadomości, niedociśnienie, z lub bez łagodnego uogólnionego świądu, zaczerwienienie skóry i obrzęk twarzy/gardła (objawy ciężkiej reakcji alergicznej);
- czarny lub krwawy stolec lub wymiotuje krwią lub ciemnymi cząstkami, które wyglądają jak fusy z kawy. Mogą to być objawy krwawienia z żołądka lub jelit.

Częstość występowania niektórych działań niepożądanych zależy od tego, który narząd przeszczepiono, tj. niektóre działania niepożądane mogą występować częściej lub rzadziej w zależności, czy produkt leczniczy stosuje się dla zapobieżenia odrzucania przez organizm przeszczepionego serca, czy przeszczepionej nerki. Dla jasności, każde działanie niepożądane jest zawsze wymienione pod największą częstością jego występowania.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- zakażenia bakteryjne, wirusowe i/lub grzybicze
- ciężkie zakażenie, które może objąć cały organizm
- zmniejszenie liczby białych krwinek, płytek krwi lub czerwonych krwinek, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń, siniaków, krwawień, duszności i osłabienia
- krwawienie podskórne
- zwiększenie liczby białych krwinek
- zakwaszenie organizmu
- wysokie stężenie cholesterolu i tłuszczów we krwi
- wysokie stężenie cukru we krwi
- wysokie stężenie potasu we krwi, niskie stężenie potasu, magnezu, wapnia i/lub fosforanów we krwi
- wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi, dna moczanova
- niepokój ruchowy, zaburzenia myśli, postrzegania i poziomu świadomości, depresja, uczucie lęku, trudności ze snem
- zwiększone napięcie mięśni, drżenia, senność, zawroty głowy, bóle głowy, mrowienie, kłucie lub drętwienie
- przyspieszone bicie serca
- niskie/wysokie ciśnienie krwi, rozszerzenie naczyń krwionośnych
- gromadzenie się płynu w płucach, zadyszka, kaszel
- wzdęty brzuch
- wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
- zaparcie, niestrawność, wiatry (wzdęcia)
- zmniejszenie apetytu

- zmiany wartości różnych parametrów laboratoryjnych
- zapalenie wątroby, zażółcenie skóry i gałek ocznych
- przerost skóry, wysypka, trądzik
- osłabienie mięśni
- ból stawów
- zaburzenia czynności nerek
- krew w moczu
- gorączka, uczucie zimna, ból, uczucie osłabienia
- zatrzymanie płynów w organizmie
- wybrzuszenie się części narządu wewnętrzznego lub tkanki przez osłabione miejsce w mięśniach brzusznych (przepuklina)
- ból mięśni, szyi i pleców

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów)

- rak skóry, nierakowy przerost skóry
- nieprawidłowy lub nadmierny przerost tkanki
- zmniejszenie liczby wszystkich krwinek
- łagodne powiększenie węzłów chłonnych, zmiany zapalne skóry (chłoniak rzekomy)
- zmniejszenie masy ciała
- nietypowe myślenie
- drgawki
- zaburzenia odczuwania smaku
- zakrzep w żyłę
- zapalenie tkanki wyściełającej wewnętrzną ścianę jamy brzusznej i pokrywającej większość narządów jamy brzusznej
- niedrożność jelit
- zapalenie jelita grubego, które powoduje ból brzucha lub biegunkę (czasami spowodowane cytomegalowirusem), wrzód jamy ustnej i (lub) żołądka lub dwunastnicy, zapalenie żołądka, przełyku lub jamy ustnej i warg
- odbijanie
- wypadanie włosów
- złe samopoczucie
- przerost tkanki dziąseł
- zapalenie trzustki, co powoduje silny ból jamy brzusznej i pleców

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów)

- zakażenia pierwotniacze
- przerost tkanki limfatycznej, w tym guzy złośliwe
- niewystarczające wytwarzanie czerwonych krwinek
- ciężkie choroby szpiku kostnego
- gromadzenie się płynu limfatycznego w organizmie
- zadyszka, kaszel, który może być związany z rozstrzeniami oskrzeli (stanem, w którym drogi oddechowe są nietypowo rozszerzone) lub zwłóknieniem płuc (zbliznowaceniem płuc). Należy zgłosić lekarzowi, jeśli rozwinie się utrzymujący się kaszel lub duszność.
- zmniejszenie liczby przeciwciał we krwi
- znaczne zmniejszenie liczby niektórych białych krwinek (możliwe objawy obejmują gorączkę, ból gardła, częste zakażenia) (agranulocytoza)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zmiany wewnętrznej ściany jelita cienkiego (zanik kosmków jelitowych)
- ciężkie zapalenie błony pokrywającej mózg i rdzeń kręgowy
- ciężkie zapalenie serca i jego zastawek
- zakażenia bakteryjne zwykle prowadzące do ciężkich zaburzeń czynności płuc (gruźlica, atypowe zakażenie mykobakteryjne)
- ciężka choroba nerek (nefropatia związana z wirusem BK)

- ciężka choroba ośrodkowego układu nerwowego (postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa związana z wirusem JC)
- zmniejszenie liczby niektórych białych krwinek (neutropenia)
- zmiana kształtu niektórych białych krwinek

Dodatkowe działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży

U dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 6 lat, ryzyko wystąpienie niektórych działań niepożądanych jest większe niż u dorosłych. Są to: biegunka, wymioty, zakażenia, zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek we krwi, a także, prawdopodobnie, chłoniak lub rak skóry.

Nie należy przerywać przyjmowania leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Myfenax

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Myfenax

- Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
Każda tabletką zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.
- Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-30
Magnezu stearynian
Kroskarmeloza sodowa

Otoczka tabletki

Hypromeloza (HPMC 2910)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol (PEG 400)
Talk
Indygotyna (E132)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Jak wygląda lek Myfenax i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane

Owalna tabletka powlekana, barwy lawendowej, oznakowana napisem „M500” na jednej stronie i gładka na drugiej.

Myfenax 500 mg tabletki powlekane jest dostępny w blistrach z folii aluminiowej - przezroczysta folia z PVC/PVdC w opakowaniach po 50, 100, 150, 50 x 1 lub 100 x 1 tabletek oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 150 (3 opakowania po 50) tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Netherlands

Wytwórcy

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Węgry

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Kraków
Polska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

ANNEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących mykofenolanu mofetylu, kwasu mykofenolowego, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących reakcji anafilaktycznych pochodzących z piśmiennictwa i zgłoszeń spontanicznych, w tym przypadków o bliskim związku czasowym, dodatnim wyniku próby odstawienia i/lub ponownego podania, komitet PRAC uważa, że występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem mykofenolanu mofetylu, kwasu mykofenolowego i reakcjami anafilaktycznymi jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy należy odpowiednio zmienić.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących mykofenolanu mofetylu, kwasu mykofenolowego, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.