

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfenax 250 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Myfenax капсули: тялото на капсулата е светлокафяво, непрозрачно с означение “250”, отпечатано по дължина с черно мастило.

Капачето на капсулата е светлосиньо непрозрачно с означение “М”, отпечатано по дължина с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Myfenax е показан в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при възрастни и педиатрични (на възраст от 1 до 18 години) пациенти с алогенна трансплантация на бъбреци, сърце или черен дроб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се провежда от специалисти с подходяща квалификация в областта на трансплантацията.

Дозировка

Възрастни

Бъбречна трансплантация

Лечението трябва да започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1 g, приложена два пъти дневно (2 g дневна доза).

Сърдечна трансплантация

Лечението трябва да се започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

Чернодробна трансплантация

Лечението с интравенозен микофенолат мофетил трябва да се приложи през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб, като пероралното лечение с микофенолат мофетил трябва да се започне веднага след това, щом може да се понесе. Препоръчителната перорална доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

Педиатрична популация (1 до 18 години)

Информацията относно дозирането при деца в тази точка се отнася за всички перорални лекарствени форми от гамата продукти, съдържащи микофенолат мофетил, според случая. Различните перорални лекарствени форми не трябва да се заменят без клинично наблюдение.

Препоръчителната начална доза микофенолат мофетил при педиатрични пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация е 600 mg/m^2 (телесна повърхност (BSA)), прилагана перорално два пъти дневно (началната обща дневна доза не трябва да надхвърля 2 g, или 10 ml перорална суспензия) (1 g/5 ml).

Дозата и лекарствената форма на продукта трябва да се определят индивидуално въз основа на клиничната оценка. Ако препоръчителната начална доза се понася добре, но не се постига клинично адекватна имunosупресия при педиатрични пациенти със сърдечна и чернодробна трансплантация, дозата може да се увеличи до 900 mg/m^2 BSA два пъти дневно (максимална обща дневна доза 3 g или 15 ml перорална суспензия (1 g/5 ml)). Препоръчителната поддържаща доза за педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация остава 600 mg/m^2 два пъти дневно (максимална обща дневна доза 2 g или 10 ml перорална суспензия (1 g/5 ml)).

Микофенолат мофетил прах за перорална суспензия (1 g/5 ml) трябва да се използва при онези пациенти, които не могат да преглъщат капсули и таблетки, и/или са с BSA, по-малка от $1,25 \text{ m}^2$, поради повишения риск от задавяне. На пациенти с BSA от $1,25 \text{ m}^2$ до $1,5 \text{ m}^2$ може да се предписват микофенолат мофетил капсули в доза от 750 mg два пъти дневно (1,5 g дневна доза). На пациенти с BSA над $1,5 \text{ m}^2$ може да се предписват микофенолат мофетил капсули или таблетки в доза от 1 g два пъти дневно (2 g дневна доза). Тъй като някои нежелани реакции възникват по-често в тази възрастова група (вж. точка 4.8) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; при това ще трябва да се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

Употреба при специални популации

Старческа възраст

Препоръчителната доза 1,0 g приложена два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация, и 1,5 g два пъти дневно при пациенти с трансплантация на сърце или черен дроб е подходяща при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

При пациенти с трансплантация на бъбрек с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози по-високи от 1 g, прилаган два пъти дневно. Тези пациенти трябва също внимателно да се наблюдават. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка (вж. точка 5.2). Липсват данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Тежко чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Липсват данни при пациенти със сърдечна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

Лечение по време на епизоди на отхвърляне

Възрастни

Микофенолова киселина (МФК) е активният метаболит на микофенолат мофетил. Отхвърлянето на бъбречния трансплантат не води до промени във фармакокинетиката на МФК; не се налага намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Няма основание за

коригиране на дозата след отхвърляне на сърдечен трансплант. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробен трансплант.

Педиатрична популация

Липсват данни за лечение на първо или рефрактерно отхвърляне при педиатрични пациенти с трансплантация.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, капсулите не трябва да се отварят или разчупват, за да се избегне вдишване или директен контакт с кожата или лигавиците на праха, съдържащ се в капсулите. Ако настъпи такъв контакт, измийте обилно мястото със сапун и вода; изплакнете очите с чиста вода.

4.3 Противопоказания

Муфенах не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил, микофенолова киселина или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към този лекарствен продукт (вж. точка 4.8).

Не трябва да се прилага лечение при жени с детероден потенциал, които не използват високо ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.6).

Не трябва да се започва терапия при жени с детероден потенциал, без представяне на резултати от тест за бременност, за да се изключи нежелана употребата по време на бременност (вж. точка 4.6).

Не трябва да се използва лечение по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата (вж. точка 4.6).

Не трябва да се прилага лечение при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неоплазми

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително Муфенах, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Изглежда, че рискът по-скоро е свързан с интензивността и продължителността на имunosупресията, отколкото с употребата на някакъв специфичен продукт. Общ съвет за свеждане на риска от рак на кожата до минимум е да се ограничи излагането на слънчева и ултравиолетова светлина, като се носи защитно облекло и се използват слънцезащитни продукти с висок защитен фактор.

Инфекции

Пациенти, лекувани с имunosупресори, включително микофенолат мофетил, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с летален изход и сепсис (вж. точка 4.8). Такива инфекции са реактивация на латентни вирусни инфекции, като хепатит В или хепатит С реактивация и инфекции, причинени от полиомавируси (нефропатия, свързана с ВК вирус, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус). Докладвани са случаи на хепатит вследствие

на реактивация на хепатит В и хепатит С при пациенти-носители, които са лекувани с имunosупресори. Тези инфекции често са свързани с висока обща имunosупресивна обремененост и може да доведат до сериозни или летални състояния, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Микофеноловата киселина има цитостатичен ефект върху В- и Т-лимфоцитите, поради което е възможно по-тежко протичане на COVID-19 и трябва да се обмислят възможности за предприемане на съответни клинични мерки.

Има съобщения за хипогамаглобулинемия във връзка с рецидивиращи инфекции при пациенти, получаващи микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи, преминаването от микофенолат мофетил към алтернативен имunosупресор води до нормализиране на серумните нива на IgG. При пациентите на микофенолат мофетил, които развиват рецидивиращи инфекции, трябва да се измерват серумните имуноглобулини. В случай на продължителна, клинично значима хипогамаглобулинемия, трябва да се обмисли подходящо клинично действие като се има предвид мощния цитостатичен ефект на микофеноловата киселина върху Т- и В-лимфоцитите.

Има публикувани съобщения за бронхиектазии при възрастни и деца, които получават микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи преминаването от микофенолат мофетил към друг имunosупресор води до подобрение на респираторните симптоми. Рискът от бронхиектазии може да е свързан с хипогамаглобулинемия или с непосредствен ефект върху белия дроб. Има също изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза, някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се изследват пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми като кашлица и диспнея.

Кръв и имунна система

Пациентите, получаващи микофенолат мофетил, трябва да се проследяват за появата на неутропения, която може да бъде свързана със самото лечение, със съпътстващи лекарства, вирусни инфекции или комбинация от тези причини. Пълна кръвна картина на пациентите, лекувани с микофенолат мофетил, трябва да се прави всяка седмица през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец на лечението и след това ежемесечно през първата година. Ако се развие неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), може да се наложи да се прекъсне лечението с микофенолат мофетил.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. Механизмът на ЧАЧКК, индуцирана от микофенолат мофетил, не е известен. ЧАЧКК може да отзвучи при намаляване на дозата или преустановяване на лечението с микофенолат мофетил. Промени в терапията с микофенолат мофетил трябва да се предприемат само при съответно наблюдение на реципиентите на трансплантати, за да се сведе до минимум риска от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите, получаващи микофенолат мофетил трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано посиняване, кървене или други прояви на костномозъчна недостатъчност.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението с микофенолат мофетил ваксинациите може да бъдат по-малко ефективни и употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Противогрипната ваксина може да бъде от полза. Предписващите лекари трябва да направят справка с националните указания за противогрипна ваксинация.

Стомашно-чревни

Приложението на микофенолат мофетил е свързано с повишена честота на нежелани реакции от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив и перфорация. Лечението трябва да се прилага внимателно при пациенти с активно сериозно заболяване на храносмилателната система.

Микофенолат е инхибитор на инозинмонофосфат дехидрогеназата (IMPDH). Поради това, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядката наследствена недостатъчност на хипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансферазата (HGPRT) като синдроми на Lesch–Nyhan и Kelley–Seegmiller.

Взаимодействия

Необходимо е повишено внимание при преминаване на комбинираната терапия от схеми, съдържащи имunosупресори, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на МФК, напр. циклоспорин, към други, които са лишени от този ефект, напр. такролимус, сиролимус, белатацепт, или обратно, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на МФК. Лекарства, които повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК (напр. колестирамин, антибиотици), трябва да се използват с повишено внимание поради потенциала им за намаляване на плазмените нива на микофенолат и неговата ефикасност (вж. също точка 4.5).

Препоръчва се микофенолат мофетил да не се прилага съпътстващо с азатиоприн, защото такова съпътстващо приложение не е проучено.

Съотношението риск/полза на микофенолат мофетил в комбинация със сиролимус не е установено.(вж. също точка 4.5).

Терапевтичен лекарствен мониторинг

При промяна на комбинираната терапия (напр. преминаване от схеми с циклоспорин на такива с такролимус или обратно) може да бъде подходящо да се проведе терапевтичен лекарствен мониторинг на МФК или да се осигури адекватна имunosупресия при пациенти с висок имунологичен риск (напр. риск от отхвърляне, лечение с антибиотици, добавяне или спиране на приложението на взаимодействащо лекарство).

Специални популации

Педиатрична популация

Много ограничени постмаркетингови данни показват по-висока честота на следните нежелани събития при пациенти на възраст под 6 години в сравнение с по-възрастните пациенти:

- лимфоми и други злокачествени заболявания, особено посттрансплантационно лимфопролиферативно нарушение при пациенти със сърдечна трансплантация.
- нарушения на кръвта и лимфната система, включително анемия и неутропения при пациенти със сърдечна трансплантация. Това се отнася за деца под 6-годишна възраст в сравнение с по-възрастните пациенти и в сравнение с педиатричните реципиенти на чернодробна/бъбречна трансплантация.

При пациентите, приемащи микофенолат мофетил, трябва да се изследва пълна кръвна картина ежеседмично през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец от лечението, след което ежесмесечно през първата година. Ако се развие неутропения, може да е подходящо да се прекъсне или да се преустанови приемът на микофенолат мофетил.

- стомашно-чревни нарушения, включително диария и повръщане.

Лечението трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни сериозни заболявания на храносмилателната система.

Популация в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите индивиди, могат да бъдат изложени на повишен риск от нежелани реакции, като някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и евентуално стомашно-чревен кръвоизлив и белодробен оток (вж. точка 4.8).

Тератогенни ефекти

Микофенолат е силен тератоген при хора. Има съобщения за спонтанни аборти (честота 45 % до 49 %) и вродени малформации (изчислена честота 23 % до 27 %) след експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност. Следователно, лечението е противопоказано по време на бременност освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Пациентите жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и да спазват препоръките, дадени в точка 4.6 (напр. контрацептивни методи, тестове за бременност) преди, по време на и след лечението с микофенолат мофетил. Лекарите трябва да гарантират, че жените, приемащи микофенолат мофетил, са наясно с рисковете за увреждане на бебето, необходимостта от ефективна контрацепция и необходимостта незабавно да се консултират със своя лекар, ако съществува възможност за забременяване.

Контрацепция (вж. точка 4.6)

Поради силните клинични доказателства, показващи висок риск от аборт и вродени малформации при използване на микофенолат мофетил при бременност, трябва да се положат всички усилия, за да се избегне бременност по време на лечението. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3) преди започване на лечението с микофенолат мофетил, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат две допълващи се форми на контрацепция едновременно, за да се сведе до минимум възможността за неуспех на контрацепцията и нежелана бременност.

За съвет за контрацепция при мъже вижте точка 4.6.

Обучителни материали

За да се подпомогнат пациентите да избегнат фетална експозиция на микофенолат и за да се осигури допълнителна важна информация за безопасност, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. В обучителните материали ще се подсилят предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще се даде съвет за контрацепция преди започването на терапията и указания относно необходимостта от изследване за бременност. Лекарят трябва да дава пълна информация за пациента относно тератогенния риск и мерките за предпазване от забременяване на жените с детероден потенциал и на пациентите мъже, ако е подходящо.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението или в рамките на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил.

Помощно вещество

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ацикловир

Наблюдавани са по-високи нива на плазмени концентрации на ацикловир, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, в сравнение със самостоятелно приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (фенолов глюкуронид на МФК) (МФКГ се повишава с 8 %) са минимални и не се считат за клинически значими. Тъй като плазмените концентрации на МФКГ, както и концентрациите на ацикловир, се повишават при бъбречно увреждане, има възможност микофенолат мофетил и ацикловир или неговите предлекарства – напр. валакловир – да се конкурират за тубулната секреция в бъбреците и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете субстанции.

Антиациди и инхибитори на протонната помпа (ИПП)

Наблюдавана е намалена експозиция на МФК, когато антиациди като магнезиев и алуминиев хидроксид, и ИПП, включително лансопразол и пантопразол се прилагат с микофенолат мофетил. Не са наблюдавани значими разлики при сравняване на честотата на отхвърляне на трансплантата или честотата на загуба на присадката между пациентите на микофенолат мофетил, приемащи ИПП и пациентите на микофенолат мофетил, които не приемат ИПП. Тези данни подкрепят екстраполирането на тези резултати върху всички антиациди, тъй като намаляването на експозицията при едновременно приложение на микофенолат мофетил с магнезиев и алуминиев хидроксид е значително по-малко, отколкото при едновременно приложение на микофенолат мофетил с ИПП.

Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат (напр. колестирамин, циклоспорин А, антибиотици)

Трябва да се внимава при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаление на ефикасността на микофенолат мофетил.

Колестирамин

След единична доза 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40 % (вж. точки 4.4 и 5.2). При съпътстващо приложение трябва да се внимава поради потенциална възможност за намаление на ефикасността на микофенолат мофетил.

Циклоспорин А

Фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил. Ако обаче се прекрати съпътстващото лечение с CsA, трябва да се очаква повишаване на AUC на МФК с около 30 %. CsA повлиява ентерохепаталния кръговрат на МФК, което води до намалена експозиция на МФК с 30-50 % при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани с микофенолат мофетил и CsA, в сравнение с пациенти, приемащи сиролimus или белатацепт и подобни дози микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4). От друга страна, трябва да се очакват промени в експозицията на МФК при преминаване на пациентите от CsA към един от имуносупресорите, които не повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК.

Антибиотиците, елиминиращи бактериите, продуциращи β -глюкуронидаза в червата (напр. класовете антибиотици аминогликозиди, цефалоспорици, флуорохинолони и пеницилици), може да повлияят ентерохепаталния кръговрат на МФКГ/МФК, като това води до намалена системна експозиция на МФК. Има информация за следните антибиотици:

Ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина

Съобщава се за намаляване на най-ниските концентрации на МФК с около 50 % при реципиенти на бъбречен трансплантат в дните непосредствено след започване на перорален ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина. Наблюдава се тенденция за намаляване на този ефект при продължителна употреба на антибиотиците и отзвучаване до няколко дни след прекратяването на антибиотика. Промените в най-ниските нива може да не отразяват точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на микофенолат мофетил обикновено няма да е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Трябва да се извършва обаче стриктно клинично наблюдение по време на лечението с комбинацията и малко след антибиотичната терапия.

Норфлоксацин и метронидазол

При здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато микофенолат мофетил е прилаган едновременно с норфлоксацин или с метронидазол. Но комбинацията на норфлоксацин и метронидазол намалява експозицията на МФК с около 30 % след единична доза микофенолат мофетил.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

Лекарствени продукти, които повлияват глюкуронирането (напр. изавуконазол, телмисартан)

Съпътстващото приложение на лекарства, повлияващи глюкуронирането на МФК, може да промени експозицията на МФК. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно с микофенолат мофетил.

Изавуконазол

Повишение на експозицията ($AUC_{0-\infty}$) на МФК с 35 % е наблюдавано при съпътстващо приложение с изавуконазол.

Телмисартан

Съпътстващото приложение на телмисартан и микофенолат мофетил води до намаляване на концентрациите на МФК с около 30 %. Телмисартан променя елиминирането на МФК, като засилва експресията на PPAR гама (пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама), което от своя страна води до повишена експресия и активност на уридин дифосфат изоформа 1A9 на глюкуронил трансферазата (UGT1A9). При сравняване на честотите на отхвърляне на трансплантата, честотите на загуба на присадката или профилът на нежелани събития при пациентите на микофенолат мофетил със и без едновременно лечение с телмисартан, не са наблюдавани клинични последиствия от фармакокинетичното взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

Ганцикловир

Въз основа на резултатите от изследване с еднократно приложение на препоръчителните дози микофенолат мофетил перорално и ганцикловир интравенозно и на известните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на микофенолат мофетил (вж. точка 4.2) и ганцикловир се очаква, че едновременното приложение на тези продукти (които се конкурират за механизмите на тубулна секреция в бъбреците) ще доведе до увеличение на концентрациите на МФКГ и ганцикловир. Не се очаква значителна промяна във фармакокинетиката на МФКГ и не се налага коригиране на дозата на микофенолат мофетил. При пациенти с бъбречно увреждане, при които микофенолат мофетил и ганцикловир или неговите предлекарства – напр. валганцикловир – се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир, а пациентите да се наблюдават внимателно.

Перорални контрацептиви

Фармакодинамиката и фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлияват в клинично значима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 5.2).

Рифампицин

При пациенти, които не получават циклоспорин, съпътстващото приложение на микофенолат мофетил и рифампицин води до понижаване на експозицията на МФК (AUC_{0-12h}) с 18-70 %. При едновременното приложение с рифампицин се препоръчва мониториране на нивата на експозиция на МФК и адаптиране на дозата на микофенолат мофетил, така че да се поддържа клинична ефикасност.

Севеламер

Когато микофенолат мофетил се прилага успоредно със севеламер, се наблюдава понижаване в C_{max} на МФК и AUC_{0-12h} съответно с 30 % и 25 %, като това не води до клинично значими последици (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчва се обаче, с цел намаляване до възможния минимум на влиянието върху абсорбцията на МФК, микофенолат мофетил да се прилага поне един час преди или три часа след приема на севеламер. Няма данни относно взаимодействия на микофенолат мофетил с други фосфат-свързващи вещества, освен севеламер.

Такролимус

При пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение с микофенолат мофетил и такролимус, AUC и C_{max} на МФК – активният метаболит на микофенолат мофетил – не се повлияват значимо при съпътстващо приложение на такролимус. Напротив, наблюдавано е било приблизително 20 % повишение на AUC на такролимус при многократно приложение на микофенолат мофетил (1,5 g два пъти дневно) на пациенти с чернодробна трансплантация, получаващи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация обаче, концентрацията на такролимус изглежда не се променя от микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4).

Живи ваксини

Живи ваксини не трябва да се прилагат при пациенти с нарушен имунен отговор. Антитяло-отговорът към други ваксини може да бъде намален (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия

Едновременното приложение на пробенецид с микофенолат мофетил при маймуни е довело до трикратно повишение на плазмената AUC на МФКГ. По този начин други лекарства, за които се знае, че са подложени на тубулна секреция в бъбреците, може да се конкурират с МФКГ, и така да се повишат плазмените концентрации на МФКГ или на други лекарства, елиминирани чрез тубулна секреция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат мофетил. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди да започнат терапията, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат едновременно две допълващи се форми на контрацепция.

Бременност

Микофенолат мофетил е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Лечението не трябва да се започва без да е налице отрицателен тест за бременност за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.3).

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за повишения риск от загуба на плода и вродени малформации в началото на лечението и трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазването от забременяване и семейно планиране.

Преди да започнат терапия, жените с детероден потенциал трябва да имат два отрицателни резултата от серумен или уринен тест за бременност с чувствителност най-малко 25 mIU/ml, за да се изключи неволна експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се 8-10 дни след първия тест да се извърши втори тест. При трансплантация на органи от починали донори, ако не е възможно да се извършат два теста през 8-10 дни преди да се започне лечението (поради времето, свързано с наличността на органите за трансплантация), тест за бременност трябва да се извърши непосредствено преди започване на лечението, а още един тест - след 8-10 дни. Тестовите за бременност трябва да се повторят, ако е клинично необходимо (напр. след съобщаване за някакъв пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да се обсъждат с пациента. Пациентите трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен тератоген за човека, като съществува повишен риск от спонтанни аборти и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност;

- съобщават се спонтанни аборти при 45-49 % от бременните жени с експозиция на микофенолат мофетил, в сравнение с честота между 12 и 33 % при болни с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на съобщения от литературата, малформации са се появили при 23 до 27 % от живите раждания при жени с експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност (в сравнение с 2 до 3 % от живите раждания в общата популация и приблизително 4 до 5 % от живите раждания при реципиенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил).

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации, включително съобщения за множествени малформации при деца на пациентки с експозиция на микофенолат в комбинация с други имunosупресори по време на бременността. Най-често се съобщават следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. патологично оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето (заешка устна, вълча уста), микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите;
- Аномалии на очите (напр. колобома);
- Вродено сърдечно заболяване, като дефекти на предсърдния и камерния септум;
- Малформации на пръстите (напр. полидактилия, синдактилия);

- Трахео-езофагеални малформации (напр. атрезия на хранопровода);
- Малформации на нервната система като *spina bifida*;
- Аномалии на бъбреците.

В допълнение има отделни съобщения за следните малформации:

- Микрофталмия;
- Вродена киста на хороидния плексус;
- Агенезия на *septum pellucidum*;
- Агенезия на обонятелния нерв.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани лекарствени реакции към микофеноловата киселина при кърмачетата, лечението е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

Мъже

Ограничените налични клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на микофенолат мофетил.

МФК е мощен тератоген. Не е известно дали МФК присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество МФК, което потенциално може да се пренесе в жена, е толкова ниско, че би било много малко вероятно да окаже ефект. При проучвания при животни е доказано, че микофенолат е генотоксичен в концентрации само малко надхвърлящи терапевтичните експозиции при хора, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може да се изключи напълно.

Поради това се препоръчват следните предпазни мерки: препоръчва се сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента мъж и в продължение най-малко на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

Фертилитет

Микофенолат мофетил не оказва ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза е 2-3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и 1,3-2 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. В проучване за фертилитета и репродукцията, проведено при женски плъхове, перорални дози 4,5 mg/kg/ден предизвикват малформации (включително анофталмия, агнатия и хидроцефалия) в потомството от първо поколение при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е приблизително 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета или репродуктивните показатели при майките или в последващото поколение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Микофенолат мофетил повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Лечението може да причини сънливост, объркване, замаяност, тремор или хипотония и поради това пациентите се съветват да внимават, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Диария (до 52,6 %), левкопения (до 45,8 %), бактериални инфекции (до 39,9 %) и повръщане (до 39,1 %) са сред най-честите и/или сериозни нежелани реакции, свързани с приложението на микофенолат мофетил в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. Има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговият опит са изброени в Таблица 1 по системо-органен клас (СОК) по MedDRA заедно с техните честоти. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се основава на следната условност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Поради голямата разлика, наблюдавана в честотата на някои нежелани реакции при различните показания за трансплантация, честотата е представена отделно за пациентите с бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

Таблица 1 Нежелани реакции в проувания, изследващи лечението с микофенолат мофетил при възрастни и юноши, или при постмаркетингово наблюдение

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
	Честота	Честота	Честота
Инфекции и инфестации			
Бактериални инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Микотични инфекции	Чести	Много чести	Много чести
Протозойни инфекции	Нечести	Нечести	Нечести
Вирусни инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			
Доброкачествена неоплазма на кожата	Чести	Чести	Чести
Лимфом	Нечести	Нечести	Нечести
Лимфопролиферативно заболяване	Нечести	Нечести	Нечести
Неоплазма	Чести	Чести	Чести
Рак на кожата	Чести	Нечести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Много чести	Много чести	Много чести
Чиста аплазия на червените кръвни клетки	Нечести	Нечести	Нечести
Костномозъчна недостатъчност	Нечести	Нечести	Нечести
Екхимоза	Чести	Чести	Много чести
Левкоцитоза	Чести	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Много чести	Много чести
Панцитопения	Чести	Чести	Нечести
Псевдолимфом	Нечести	Нечести	Чести

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
Тромбоцитопения	Чести	Много чести	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
Ацидоза	Чести	Чести	Много чести
Хиперхолестеролемия	Много чести	Чести	Много чести
Хипергликемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперкалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперлипидемия	Чести	Чести	Много чести
Хипокалциемия	Чести	Много чести	Чести
Хипокалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипомагнезиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипофосфатемия	Много чести	Много чести	Чести
Хиперурикемия	Чести	Чести	Много чести
Подагра	Чести	Чести	Много чести
Намалено тегло	Чести	Чести	Чести
Психични нарушения			
Състояние на объркване	Чести	Много чести	Много чести
Депресия	Чести	Много чести	Много чести
Безсъние	Чести	Много чести	Много чести
Ажитация	Нечести	Чести	Много чести
Тревожност	Чести	Много чести	Много чести
Абнормно мислене	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Чести	Много чести	Много чести
Главоболие	Много чести	Много чести	Много чести
Мускулен хипертонус	Чести	Чести	Много чести
Парестезии	Чести	Много чести	Много чести
Сънливост	Чести	Чести	Много чести
Тремор	Чести	Много чести	Много чести
Конвулсии	Чести	Чести	Чести
Дисгеузия	Нечести	Нечести	Чести
Сърдечни нарушения			
Тахикардия	Чести	Много чести	Много чести
Съдови нарушения			
Хипертония	Много чести	Много чести	Много чести
Хипотония	Чести	Много чести	Много чести
Лимфоцеле	Нечести	Нечести	Нечести
Венозна тромбоза	Чести	Чести	Чести
Вазодилатация	Чести	Чести	Много чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Бронхиектазия	Нечести	Нечести	Нечести
Кашлица	Много чести	Много чести	Много чести
Диспнея	Много чести	Много чести	Много чести
Интерстициална белодробна болест	Нечести	Много редки	Много редки
Плеврален излив	Чести	Много чести	Много чести
Белодробна фиброза	Много редки	Нечести	Нечести

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
Стомашно-чревни нарушения			
Коремна дилатация	Чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Много чести	Много чести
Колит	Чести	Чести	Чести
Запек	Много чести	Много чести	Много чести
Намален апетит	Чести	Много чести	Много чести
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Диспепсия	Много чести	Много чести	Много чести
Езофагит	Чести	Чести	Чести
Еруктация	Нечести	Нечести	Чести
Флатуленция	Чести	Много чести	Много чести
Гастрит	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревна язва	Чести	Чести	Чести
Хиперплазия на венците	Чести	Чести	Чести
Илеус	Чести	Чести	Чести
Язви на устата	Чести	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Чести	Нечести
Стоматит	Чести	Чести	Чести
Повръщане	Много чести	Много чести	Много чести
Нарушения на имунната система			
Свръхчувствителност	Нечести	Чести	Чести
Хипогамаглобулинемия	Нечести	Много редки	Много редки
Анафилактични реакции	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения			
Увеличена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Чести	Чести
Увеличена лактат дехидрогеназа в кръвта	Чести	Нечести	Много чести
Увеличени чернодробни ензими	Чести	Много чести	Много чести
Хепатит	Чести	Много чести	Нечести
Хипербилирубинемия	Чести	Много чести	Много чести
Жълтеница	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Акне	Чести	Чести	Много чести
Алопеция	Чести	Чести	Чести
Обрив	Чести	Много чести	Много чести
Кожна хипертрофия	Чести	Чести	Много чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Артралгия	Чести	Чести	Много чести
Мускулна слабост	Чести	Чести	Много чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Увеличен креатинин в кръвта	Чести	Много чести	Много чести
Увеличена урея в кръвта	Нечести	Много чести	Много чести
Хематурия	Много чести	Чести	Чести
Увреждане на бъбреците	Чести	Много чести	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
Астения	Много чести	Много чести	Много чести
Студени тръпки	Чести	Много чести	Много чести
Оток	Много чести	Много чести	Много чести
Херния	Чести	Много чести	Много чести
Неразположение	Чести	Чести	Чести
Болка	Чести	Много чести	Много чести
Пирексия	Много чести	Много чести	Много чести
Остър възпалителен синдром, свързан с инхибитори на пуриновия синтез de novo	Нечести	Нечести	Нечести

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени заболявания

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия по схема с комбинации от лекарствени продукти, включващи микофенолат мофетил, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4). Данните от безопасността при едно тригодишно проучване на пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не показват никакви неочаквани промени в честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от едногодишно проучване. Болните с трансплантация на черен дроб са проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

Инфекции

Всички пациенти, лекувани с имunosупресори, са изложени на повишен риск от бактериални, вирусни и микотични инфекции (някои от които могат да доведат до летален изход), включително такива, причинени от опортюнистични агенти и реактивация на латентна вирусна инфекция. Рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най-сериозните инфекции са сепсис, перитонит, менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Най-честите опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи микофенолат мофетил (2 g или 3 g дневно) заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични проучвания при болни с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение най-малко на 1 година, са кожно-лигавична кандидоза, цитомегаловирус (CMV) виремия/синдром и херпес симплекс. Пациентите с CMV виремия/синдром са 13,5 %. Случаи на нефропатия, свързана с ВК вирус, както и на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързани с JC вирус, се съобщават при пациенти, лекувани с имunosупресори, включително микофенолат мофетил.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Цитопениите, включващи левкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, са известни рискове, свързани с микофенолат мофетил, и могат да доведат или да допринесат за възникване на инфекции и кръвоизливи (вж. точка 4.4). Съобщава се за агранулоцитоза и неутропения, поради което се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи микофенолат мофетил (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на апластична анемия и костномозъчна недостатъчност при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, някои от които са били летални.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези

промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване“ на зрелостта на неутрофилите, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имunosупресирани пациенти, като такива, които се лекуват с микофенолат мофетил

Стомашно-чревни нарушения

Най-сериозните стомашно-чревни нарушения са разязвяване и кръвоизлив, за които е известно, че са свързани с микофенолат мофетил. Язви в устата, хранопровода, стомаха, дуоденума и червата, често усложнени с кръвоизлив, както и хематемеза, мелена и хеморагични форми на гастрит и колит често се съобщават по време на основните клинични изпитвания. Най-честите стомашно-чревни нарушения обаче са диария, гадене и повръщане. Ендоскопското изследване на пациентите с диария, свързана с микофенолат мофетил, показва отделни случаи на атрофия на чревните вили (вж. точка 4.4).

Свърхчувствителност

Докладвани са реакции на свърхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактични реакции.

Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Съобщава се за спонтанни аборти при пациентки, изложени на микофенолат мофетил, главно през първия триместър, вижте точка 4.6.

Вродени нарушения

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации при деца на пациентки, изложени на микофенолат в комбинация с други имunosупресори, вижте точка 4.6.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Има отделни съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза при пациенти лекувани с микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори, някои от които са завършили летално. Има и съобщения за бронхиектазии при деца и възрастни.

Нарушения на имунната система

Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Оток, включително периферен оток, оток на лицето и скротума, се съобщава много често по време на основните клинични изпитвания. Мускулно-скелетна болка, като напр. миалгия и болка във врата и гърба, също се съобщават много често.

Остър възпалителен синдром, свързан с приложението на инхибитори на пуриновия синтез *de novo*, се описва в постмаркетинговия опит като парадоксална провъзпалителна реакция, която се асоциира с микофенолат мофетил и микофенолова киселина, и се характеризира с фебрилитет, артралгия, артрит, мускулна болка и повишени възпалителни маркери. Описаните в литературата случаи са демонстрирали бързо подобрене след преустановяване на лекарствения продукт.

Специални популации

Педиатрична популация

Видът и честотата на нежеланите реакции са оценени в дългосрочно клинично изпитване, в което участват 33 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация на възраст от 3 до 18 години, на които е приложен 23 mg/kg микофенолат мофетил перорално два пъти дневно. Като цяло профилът на безопасност при тези 33 деца и юноши е подобен на този, наблюдаван при възрастни реципиенти на алографти на солидни органи.

Подобни наблюдения са направени и в друго клинично изпитване, в което участват 100 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация на възраст от 1 до 18 години. Видът и честотата на нежеланите реакции при пациентите, на които е приложен 600 mg/m² до 1 g/m² микофенолат мофетил перорално два пъти дневно, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни пациенти, на които е приложен 1 g микофенолат мофетил два пъти дневно. Обобщение на най-често срещаните нежелани реакции е показано в Таблица 2 по-долу:

Таблица 2 Обобщение на нежеланите реакции, наблюдавани по-често в изпитване, изследващо микофенолат мофетил, при 100 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация (дозирание, основаващо се на възрастта/телесната повърхност [от 600 mg/m² до 1 g/m² два пъти дневно.]

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	< 6 години (n = 33)	6-11 години (n = 34)	12-18 години (n = 33)
Инфекции и инфестации	Много чести (48,5 %)	Много чести (44,1 %)	Много чести (51,5 %)
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Левкопения	Много чести (30,3 %)	Много чести (29,4 %)	Много чести (12,1 %)
Анемия	Много чести (51,5 %)	Много чести (32,4 %)	Много чести (27,3 %)
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести (87,9 %)	Много чести (67,6 %)	Много чести (30,3 %)
Повръщане	Много чести (69,7 %)	Много чести (44,1 %)	Много чести (36,4 %)

Въз основа на ограничените данни от подгрупа (т.е. 33 от 100 пациенти) е установена по-висока честота на тежка диария (чести, 9,1 %) и кожно-лигавична кандидоза (много чести, 21,2 %) при деца под 6-годишна възраст в сравнение с по-възрастната педиатрична кохорта, при която не се съобщават случаи на тежка диария (0,0 %), а кожно-лигавичната кандидоза е честа (7,5 %).

Прегледът на наличната медицинска литература за педиатрични пациенти с чернодробна и сърдечна трансплантация показва, че видът и честотата на съобщените нежелани реакции съответстват на тези, наблюдавани при педиатрични и възрастни пациенти след бъбречна трансплантация.

Много ограничени постмаркетингови данни показват по-висока честота на следните нежелани реакции при пациенти на възраст под 6 години в сравнение с по-възрастните пациенти (вж. точка 4.4):

- лимфоми и други злокачествени заболявания, особено посттрансплантационно лимфопрлиферативно нарушение при пациенти със сърдечна трансплантация
- нарушения на кръвта и лимфната система, включително анемия и неутропения, при пациенти със сърдечна трансплантация на възраст под 6 години в сравнение с по-възрастните пациенти и в сравнение с педиатрични реципиенти на чернодробна/бъбречна трансплантация
- стомашно-чревни нарушения, включително диария и повръщане.

Пациентите с бъбречна трансплантация на възраст под 2 години може да са изложени на по-висок риск от инфекции и респираторни събития в сравнение с по-възрастните пациенти. Тези данни обаче трябва да се тълкуват с повишено внимание поради много ограничения брой постмаркетингови съобщения, отнасящи се до едни и същи пациенти, страдащи от множество инфекции.

В случай на нежелани ефекти може да се обмисли временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението, ако това се счита за клинично необходимо.

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) може по принцип да са изложени на по-голям риск от нежелани реакции, дължащи се на имunosупресия. В сравнение с по-младите индивиди, пациентите в старческа възраст, които получават микофенолат мофетил като част от комбинирана имunosупресорна терапия, могат да бъдат изложени на повишен риск от някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и вероятно от кръвоизливи в стомашно-чревния тракт и белодробен оток.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

От клиничните изпитвания и по време на постмаркетингови проучвания са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В болшинството от тези случаи или не се съобщава за нежелани събития, или те съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт и имат благоприятен изход. При постмаркетинговия опит обаче са наблюдавани отделни сериозни нежелани събития, включително един летален случай.

Очаква се, че вероятно предозирането на микофенолат мофетил би довело до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (вж. точка 4.4). Ако се развие неутропения, приложението на микофенолат мофетил трябва да се прекъсне или да се намали дозата (вж. точка 4.4).

Не би могло да се очаква хемодиализата да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин могат да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, АТС код: L04AA06

Механизъм на действие

Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на микофеноловата киселина (МФК). МФК е селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на IMPDH и поради това инхибира пътя на *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид без инкорпориране в ДНК. МФК има по-мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите, отколкото върху другите клетки, тъй като пролиферацията на Т- и В-лимфоцитите зависи критично от *de novo* синтеза на пурините, докато другите клетки могат да използват резервни пътища.

Освен инхибирането на IMPDH и полученото изчерпване на лимфоцитите, МФК повлиява също и клетъчните контролни точки, отговорни за метаболитното програмиране на лимфоцитите. При използване на човешки CD4+ Т-клетки е доказано, че МФК измества транскрипционните дейности в лимфоцитите от пролиферативно състояние към катаболни процеси от значение за метаболизма и преживяемостта, което води до анергично състояние на

Т-клетките, като по този начин клетките започват да не отговарят на техния специфичен антиген.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение микофенолат мофетил се резорбира бързо и в голяма степен и се подлага на пълен предсистемен метаболизъм до активния метаболит – МФК. Както се доказва чрез потискането на остроото отхвърляне след бъбречна трансплантация, имunosупресивната активност на микофенолат мофетил корелира с концентрацията на МФК. Средната бионаличност на пероралния микофенолат мофетил, основаваща се на AUC на МФК, е 94 % от интравенозно приложения микофенолат мофетил. Храната не повлиява степента на абсорбция (AUC на МФК), когато микофенолат мофетил се прилага в дози от 1,5 g два пъти дневно на пациенти с трансплантация на бъбрек. $C_{\max}$ на МФК обаче е намалена с 40 % при наличие на храна. След перорално приложение микофенолат мофетил не се измерва системно в плазмата.

Разпределение

В резултат от ентерохепаталния кръговрат, вторично повишение на плазмената концентрация на МФК обикновено се наблюдава приблизително 6-12 часа след приемане на дозата. Едновременно приложение на колестирамин (4 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40 %, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмените албумини в 97 %. В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация имат приблизително с 30 % по-ниски средни стойности на AUC на МФК и приблизително с 40 % по-ниски стойности на $C_{\max}$ в сравнение с късния посттрансплантационен период (3-6 месеца след трансплантацията).

Биотрансформация

МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата (UGT1A9 изоформа) до образуване на неактивен фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ се преобразува обратно до свободна МФК чрез ентерохепатален кръговрат. Образува се също второстепенен ацилглюкуронид (АцМФКГ). АцМФКГ е фармакологично активен и се предполага, че е отговорен за някои от нежеланите реакции на микофенолат мофетил (диария, левкопения).

Елиминиране

Незначително количество от лекарството (< 1 % от дозата) се екскретира в урината като МФК. Пероралното приложение на радиоактивно белязан микофенолат мофетил води до пълно елиминиране на приетата доза, като 93 % от нея са открити в урината, а 6 % – във фекалиите. По-голямото количество (около 87 %) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При клинични концентрации МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ обаче (> 100µg/ml), малки количества от МФКГ се отстраняват.

Чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството, секвестрантите на жлъчни киселини, като колестирамин, намаляват AUC на МФК (вж. точка 4.9).

Разпределението на МФК зависи от няколко транспортера. Полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP), и протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2) участват в разпределението на МФК; изоформите на OATP, MRP2 и протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) са транспортерите, свързани със жлъчната екскреция на глюкуронидите. Протеин 1 за множествена лекарствена резистентност (MDR1) също може

да пренася МФК, но приносът му изглежда се ограничава само до процеса на абсорбция. В бъбреците, МФК и нейните метаболити мощно взаимодействат с бъбречните транспортери на органични аниони.

Ентерохепаталната рециркулация пречи на точното определяне на показателите на елиминиране на МФК; може да се посочат само привидни стойности. При здрави доброволци и пациенти с аутоимунно заболяване са наблюдавани приблизителни стойности на клирънса съответно 10,6 l/час и 8,27 l/час и стойности на полуживот 17 часа. При пациенти с трансплантация средните стойности на клирънса са по-високи (диапазон 11,9-34,9 l/час), а средните стойности на полуживот са по-ниски (5-11 часа) с малка разлика между пациентите с бъбречна, чернодробна или сърдечна трансплантация. При отделни пациенти тези показатели на елиминиране варират въз основа на вида на съпътстващото лечение с други имunosупресори, времето след трансплантацията, плазмената концентрация на албумина и бъбречната функция. Тези фактори обясняват защо се наблюдава намалена експозиция на микофенолат, когато микофенолат мофетил се прилага едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.5), и защо има тенденция плазмените концентрации да се повишават с времето в сравнение с наблюдаваните непосредствено след трансплантацията.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В едно проучване с единична доза (6 лица в група), средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m²) е 28–75 % по-висока в сравнение със средната стойност при здрави индивиди или при лица с по-ниска степен на бъбречно увреждане. Средната AUC на МФКГ при единична доза е 3–6 пъти по-висока при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или при нормални здрави индивиди, което е логично при известното бъбречно елиминиране на МФКГ. Не е изследвано многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично увреждане. Липсват данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Забавено функциониране на бъбречната присадка

При пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка, средната AUC_{0–12 ч} на МФК е била сравнима с наблюдаваната при пациенти без забавяне на функционирането. Средната AUC_{0–12 ч} на МФКГ е била 2-3 пъти по-висока, отколкото при болни след трансплантация без забавяне на функционирането на присадката. Може да се наблюдава преходно увеличение на свободната фракция и концентрация на плазмената МФК при пациенти със забавена функция на бъбречната присадка. Изглежда не се налага коригиране на дозата на микофенолат мофетил.

Чернодробно увреждане

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкурониране на МФК в черния дроб са относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху тези процеси вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

Педиатрична популация

При 33 педиатрични реципиенти с бъбречен алографт е установено, че дозата, предвидена да осигури AUC_{0–12h} на МФК, най-близка до таргетната експозиция 27,2 h mg/l, е 600 mg/m² и че дозите, изчислени въз основа на оценената BSA, намаляват интериндивидуалната вариабилност (коефициент на вариация (CV)) с около 10 %. Поради това дозирането въз основа на BSA е за предпочитане пред дозирането въз основа на телесното тегло.

Оценявани са фармакокинетичните показатели при до 55 деца с бъбречна трансплантация (на възраст от 1 до 18 години), лекувани с 600 mg/m^2 до 1 g/m^2 микофенолат мофетил, перорално два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК, подобни на тези при възрастни с трансплантация на бъбрек, получавали микофенолат мофетил в доза 1 g два пъти дневно в ранния и късния посттрансплантационен период, според Таблица 3 по-долу. Вътре в педиатричните възрастови групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния посттрансплантационен период са били подобни.

При педиатрични реципиенти на чернодробни трансплантати открито проучване за безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на перорален микофенолат мофетил включва 7 подходящи за оценка пациенти на съпътстващо лечение с циклоспорин и кортикостероиди. Изчислена е дозата, предвидена за постигане на експозиция $58 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$ в стабилния период след трансплантацията. Средната $\pm \text{SD}$ AUC_{0-12} (коригирана за доза 600 mg/m^2) е $47,0 \pm 21,8 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$, коригираната C_{max} е $14,5 \pm 4,21 \text{ mg/l}$ с медиана на времето за достигане на максимална концентрация $0,75 \text{ h}$. Поради това в проучваната популация, за да се постигне таргетната $\text{AUC}_{0-12} 58 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$ в късния посттрансплантационен период, е необходима доза в диапазона от $740\text{-}806 \text{ mg/m}^2$, прилагана два пъти дневно.

Сравнението на стойностите на нормализираната за дозата (600 mg/m^2) AUC на МФК при 12 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация на възраст под 6 години 9 месеца след трансплантацията с тези стойности при 7 педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация [медиана на възрастта 17 месеца (диапазон: 10-60 месеца при включването)] 6 и повече месеца след трансплантацията показва, че при същата доза стойностите на AUC са средно с 23 % по-ниски при педиатричните пациенти с чернодробна трансплантация в сравнение с педиатричните пациенти с бъбречна трансплантация. Това съответства на необходимостта от по-висока доза при възрастни пациенти с чернодробна трансплантация в сравнение с възрастни пациенти с бъбречна трансплантация за постигане на същата експозиция.

При възрастни трансплантирани пациенти, на които се прилага една и съща доза микофенолат мофетил, експозицията на МФК е сходна при пациентите с бъбречна и сърдечна трансплантация. В съответствие с установеното сходство в експозицията на МФК между педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация и възрастни пациенти с бъбречна трансплантация при съответните одобрени дози съществуващите данни позволяват да се заключи, че експозицията на МФК при препоръчителната дозировка ще бъде сходна при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация и при възрастни пациенти със сърдечна трансплантация.

Таблица 3 Средни стойности на изчислените ФК параметри на МФК по възраст и време след трансплантация (бъбречна)

Възрастова група (n)	Коригирана C_{max} mg/l ^A средно $\pm$ SD	Коригирана $\text{AUC}_{0-12} \text{ h} \cdot \text{mg/l}$ средно $\pm$ SD (CI) ^A
Ден 7		
< 6 г (17)	$13,2 \pm 7,16$	$27,4 \pm 9,54$ (22,8-31,9)
6 - < 12 г (16)	$13,1 \pm 6,30$	$33,2 \pm 12,1$ (27,3-39,2)
12-18 г (21)	$11,7 \pm 10,7$	$26,3 \pm 9,14$ (22,3-30,3) ^Г
p-стойнот ^Б	-	-
< 2 г ^Б (6)	$10,3 \pm 5,80$	$22,5 \pm 6,68$ (17,2-27,8)
> 18 г (141)		$27,2 \pm 11,6$
Месец 3		
< 6 г (15)	$22,7 \pm 10,1$	$49,7 \pm 18,2$
6 - < 12 г (14) ^Д	$27,8 \pm 14,3$	$61,9 \pm 19,6$
12-18 г (17)	$17,9 \pm 9,57$	$53,6 \pm 20,2$ ^Е
p-стойнот ^Б	-	-
< 2 г ^Б (4)	$23,8 \pm 13,4$	$47,4 \pm 14,7$
> 18 г (104)		$50,3 \pm 23,1$

Месец 9			
< 6 г	(12)	30,4 ± 16	60,9 ± 10,7
6 - < 12 г	(11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12-18 г	(14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-стойност ^Б		0,004	-
< 2 г ^В	(4)	25,6 ± 4,25	55,8 ± 11,6
> 18 г	(70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = площ под кривата плазмена концентрация-време от време 0 h до време 12 h; CI = доверителен интервал; C_{max} = максимална концентрация; МРА = микофенолова киселина; SD = стандартно отклонение; n = брой пациенти; г = години.

А В педиатричните възрастови групи C_{max} и AUC_{0-12h} са коригирани за доза 600 mg/m² (95 % доверителни интервали (CI) за AUC_{0-12h} само за Ден 7); в групата на възрастните AUC_{0-12h} е коригирана за доза 1 g.

Б р-стойност представлява комбинираните р-стойности за трите основни педиатрични възрастови групи, като се отбелязва само ако има значимост (p < 0,05).

В Групата < 2-годишна възраст е подгрупа на групата < 6-годишна възраст: не са правени статистически сравнения.

Г n = 20.

Д Данните от един пациент не могат да се оценят поради грешка в извадката.

Е n = 16.

Старческа възраст

Няма данни фармакокинетиката на микофенолат мофетил и неговите метаболити да се променя при възрастни пациенти (≥ 65 години) в сравнение с по-млади трансплантирани пациенти.

Пациентки, приемащи перорални контрацептиви

Едно проучване с едновременно прилагане на микофенолат мофетил (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,20 mg), дезогестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), проведено при 18 жени без трансплантация (без приемане на други имunosупресори) в продължение на 3 последователни менструални цикъла, не показва клинично значимо влияние на микофенолат мофетил върху потискащия ефект на пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона не се повлияват значително. Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлиява в клинично значима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели микофенолат мофетил не е туморогенен. Най-високите дози, тествани при проучванията за карциногенност върху животни, водят до приблизително 2-3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C_{max}) в сравнение с наблюдаваната при препоръчителната клинична доза от 2 g дневно и 1,3-2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или C_{max}), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миши лимфомни клетки и *in vivo* микронуклеус тест върху костен мозък на мишки) показват, че микофенолат мофетил притежава потенциал да предизвиква хромозомни аберации. Тези ефекти може да са свързани с фармакодинамичния начин на действие, т.е. с инхибиране на нуклеотидния синтез в чувствителните клетки. Други *in vitro* тестове за откриване на генни мутации не показват генотоксична активност.

При тератологичните проучвания върху плъхове и зайци се наблюдават случаи на резорбция на плода и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/ден (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 mg/kg/ден (включително сърдечно-съдови и бъбречни аномалии като ектопия на сърцето и бъбреците и диафрагмална и умбиликална херния), при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна или по-малка от 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти клиничната

експозиция при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация.(вж. точка 4.6).

Хемопоеичната и лимфната системи са основните органи, засегнати при токсикологичните изследвания, проведени с микофенолат мофетил при плъхове, мишки, кучета и маймуни. Тези ефекти се наблюдават при нива на системна експозиция, равни или по-ниски от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 2 g дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти се наблюдават при кучета при нива на системна експозиция, еквивалентни или по-ниски от клиничната експозиция при препоръчителната доза. Стомашно-чревни и бъбречни ефекти, които свидетелстват за дехидратация, също се наблюдават при маймуни при най-високата доза (нива на системна експозиция, равни или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания върху хора, които понастоящем осигуряват данни за безопасност с по-голямо значение за популацията пациенти (вж. точка 4.8).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че активното вещество МФК може да представлява риск за подпочвените води чрез брегово филтриране.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Повидон К-30

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Капаче

Индигокармин (E132)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Тяло

Железен оксид, черен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Черното мастило съдържа: шеллак, железен оксид, черен (E172), пропиленгликол и калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/PVdC-алуминиеви блистери.

Опаковки от 100, 300 или 100 x 1 и групови опаковки, съдържащи 300 (3 опаковки от 100) капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/438/001 (100 капсули)
EU/1/07/438/002 (300 капсули)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 капсули)
EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) капсули)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 февруари 2008 г.
Дата на последно подновяване: 19 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfenax 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бледолилави, овални, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение “M500” от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Myfenax в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди е показан за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при възрастни и педиатрични (на възраст от 1 до 18 години) пациенти с алогенна трансплантация на бъбрек, сърце или черен дроб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и поддържа от специалисти със съответна квалификация в областта на трансплантацията.

Дозировка

Възрастни

Бъбречна трансплантация

Лечението трябва да започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1,0 g два пъти дневно (2 g дневна доза).

Сърдечна трансплантация

Лечението трябва да се започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

Чернодробна трансплантация

Лечението с интравенозен микофенолат мофетил трябва да се приложи през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб, като пероралното лечение с микофенолат мофетил трябва да се започне веднага след това, щом може да се понесе. Препоръчителната перорална доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, приложена два пъти дневно (3 g дневна доза).

Педиатрична популация (1 до 18 години)

Информацията относно дозирането при деца в тази точка се отнася за всички перорални лекарствени форми от гамата продукти, съдържащи микофенолат мофетил, според случая. Различните перорални лекарствени форми не трябва да се заменят без клинично наблюдение.

Препоръчителната начална доза микофенолат мофетил при педиатрични пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация е 600 mg/m² (телесна повърхност (BSA)), прилагана перорално два пъти дневно (началната обща дневна доза не трябва да надхвърля 2 g или 10 ml перорална суспензия (1 g/5 ml)).

Дозата и лекарствената форма на продукта трябва да се определят индивидуално въз основа на клиничната оценка. Ако препоръчителната начална доза се понася добре, но не се постига клинично адекватна имunosупресия при педиатрични пациенти със сърдечна и чернодробна трансплантация, дозата може да се увеличи до 900 mg/m² BSA два пъти дневно (максимална обща дневна доза 3 g или 15 ml перорална суспензия (1 g/5 ml)). Препоръчителната поддържаща доза за педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация остава 600 mg/m² два пъти дневно (максимална обща дневна доза 2 g или 10 ml перорална суспензия (1 g/5 ml)).

Микофенолат мофетил прах за перорална суспензия (1 g/5 ml) трябва да се използва при онези пациенти, които не могат да преглъщат капсули и таблетки, и/или са с BSA, по-малка от 1,25 m², поради повишения риск от задавяне. На пациенти с BSA от 1,25 до 1,5 m² може да се предписват микофенолат мофетил капсули в доза от 750 mg два пъти дневно (1,5 g дневна доза). На пациенти с BSA над 1,5 m² може да се предписват микофенолат мофетил капсули или таблетки в доза от 1 g два пъти дневно (2 g дневна доза). Тъй като някои нежелани реакции възникват по-често в тази възрастова група (вж. точка 4.8) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; при това ще трябва да се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

Употреба при специални популации

Старческа възраст

Препоръчителната доза от 1,0 g, приложена два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация, и 1,5 g два пъти дневно при пациенти с трансплантация на сърце или черен дроб е подходяща при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

При пациенти с трансплантация на бъбрек с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m²), извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози, по-високи от 1 g два пъти дневно. Тези пациенти трябва също внимателно да се наблюдават. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка (вж. точка 5.2). Липсват данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Тежко чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Липсват данни при пациенти със сърдечна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

Лечение по време на епизоди на отхвърляне

Възрастни

Микофенолова киселина (МФК) е активният метаболит на микофенолат мофетил.

Отхвърлянето на бъбречния трансплантат не води до промени във фармакокинетиката на МФК; не се налага намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Няма основание за коригиране на дозата след отхвърляне на присадката при сърдечна трансплантация. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробна присадка.

Педиатрична популация

Липсват данни за лечение на първо или рефрактерно отхвърляне при педиатрични пациенти с трансплантация.

Начин на приложение

За перорално приложение

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, таблетките не трябва да се разчупват, за да се избегне вдишване или директен контакт с кожата или лигавиците на праха. Ако настъпи такъв контакт, измийте обилно мястото със сапун и вода; изплакнете очите с чиста вода.

4.3 Противопоказания

Myfepax не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил, микофенолова киселина или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към този лекарствен продукт (вж. точка 4.8).

Не трябва да се прилага лечение при жени с детероден потенциал, които не използват високо ефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.6).

Не трябва да се започва терапия при жени с детероден потенциал, без представяне на резултати от тест за бременност, за да се изключи нежелана употребата по време на бременност (вж. точка 4.6).

Не трябва да се използва лечение по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата (вж. точка 4.6).

Не трябва да се прилага лечение при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неоплазми

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително Myfepax, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Изглежда, че рискът по-скоро е свързан с интензивността и продължителността на имunosупресията, отколкото с употребата на някакъв специфичен продукт. Общ съвет за свеждане на риска от рак на кожата до минимум е да се ограничи излагането на слънчева и ултравиолетова светлина, като се носи защитно облекло и се използват слънцезащитни продукти с висок защитен фактор.

Инфекции

Пациенти, лекувани с имunosупресори, включително микофенолат мофетил, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), инфекции с летален изход и сепсис (вж. точка 4.8). Такива инфекции са реактивация на латентни вирусни инфекции, като хепатит В или хепатит С реактивация и инфекции, причинени от полиомавируси (нефропатия, свързана с ВК вирус, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус). Докладвани са случаи на хепатит вследствие на реактивация на хепатит В и хепатит С при пациенти-носители, които са лекувани с имunosупресори. Тези инфекции често са свързани с висока обща имunosупресивна обремененост и може да доведат до сериозни или летални състояния, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Микофеноловата киселина има цитостатичен

ефект върху В- и Т-лимфоцитите, поради което е възможно по-тежко протичане на COVID-19 и трябва да се обмислят възможности за предприемане на съответни клинични мерки.

Има съобщения за хипогамаглобулинемия във връзка с рецидивиращи инфекции при пациенти, получаващи микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи, преминаването от микофенолат мофетил към алтернативен имunosупресор води до нормализиране на серумните нива на IgG. При пациентите на микофенолат мофетил, които развиват рецидивиращи инфекции, трябва да се измерват серумните имуноглобулини. В случай на продължителна, клинично значима хипогамаглобулинемия, трябва да се обмисли подходящо клинично действие като се има предвид мощния цитостатичен ефект на микофеноловата киселина върху Т- и В-лимфоцитите.

Има публикувани съобщения за бронхиектазии при възрастни и деца, които получават микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. В някои от тези случаи преминаването от микофенолат мофетил към друг имunosупресор води до подобрение на респираторните симптоми. Рискът от бронхиектазии може да е свързан с хипогамаглобулинемия или с непосредствен ефект върху белия дроб. Има също изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза, някои от които са били фатални (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се изследват пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми като кашлица и диспнея.

Кръв и имунна система

Пациентите, получаващи микофенолат мофетил, трябва да се проследяват за появата на неутропения, която може да бъде свързана със самото лечение, със съпътстващи лекарства, вирусна инфекция или комбинация от няколко причини. Пълна кръвна картина на пациентите, лекувани с микофенолат мофетил, трябва да се изследва всяка седмица през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец на лечението и след това ежесечно през първата година. Ако се развие неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), може да се обсъди прекратяване на лечението с микофенолат мофетил.

Съобщават се случаи на придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. Механизмът на ПАЕ, индуцирана от микофенолат мофетил, не е известен. ПАЕ може да отзвучи при намаляване на дозата или преустановяване на лечението с микофенолат мофетил. Промени в терапията с микофенолат мофетил трябва да се предприемат само при съответно наблюдение на реципиентите на трансплантати, за да се сведе до минимум риска от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите, получаващи микофенолат мофетил трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано посиняване, кървене или други прояви на костномозъчна недостатъчност.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението с микофенолат мофетил ваксинациите може да бъдат по-малко ефективни и употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Противогрипната ваксина може да бъде от полза. Предписващите лекари трябва да направят справка с националните указания за противогрипна ваксинация.

Стомашно-чревни

Приложението на микофенолат мофетил е свързано с повишена честота на нежелани реакции от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация, кръвоизлив и перфорация на стомашно-чревния тракт. Лечението трябва да се прилага внимателно при пациенти с активно сериозно заболяване на храносмилателната система.

Микофенолат е инхибитор на инозинмонофосфат дехидрогеназата (IMPDH). По тази причина, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядката наследствена недостатъчност на хипоксантин-гуанин-фосфорибозил трансферазата (HGPRT) като синдромите на Lesch–Nyhan и Kelley–Seegmiller.

Взаимодействия

Необходимо е повишено внимание при преминаване на комбинираната терапия от схеми, съдържащи имunosупресори, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на МФК, напр. циклоспорин, към други, които са лишени от този ефект, напр. такролимус, сиролимус, белатацепт, или обратно, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на МФК. Лекарства, които повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК (напр. колестирамин, антибиотици), трябва да се използват с повишено внимание поради потенциала им за намаляване на плазмените нива на микофенолат и неговата ефикасност (вж. също точка 4.5).

Препоръчва се микофенолат мофетил да не се прилага съпътстващо с азатиоприн, защото такова съпътстващо приложение не е проучено.

Съотношението риск/полза на микофенолат мофетил в комбинация със сиролимус не е установено.(вж. също точка 4.5).

Терапевтичен лекарствен мониторинг

При промяна на комбинираната терапия (напр. преминаване от схеми с циклоспорин на такива с такролимус или обратно) може да бъде подходящо да се проведе терапевтичен лекарствен мониторинг на МФК или да се осигури адекватна имunosупресия при пациенти с висок имунологичен риск (напр. риск от отхвърляне, лечение с антибиотици, добавяне или спиране на приложението на взаимодействащо лекарство).

Специални популации

Педиатрична популация

Много ограничени постмаркетингови данни показват по-висока честота на следните нежелани събития при пациенти на възраст под 6 години в сравнение с по-възрастните пациенти:

- лимфоми и други злокачествени заболявания, особено посттрансплантационно лимфопролиферативно нарушение при пациенти със сърдечна трансплантация.
- нарушения на кръвта и лимфната система, включително анемия и неутропения при пациенти със сърдечна трансплантация. Това се отнася за деца под 6-годишна възраст в сравнение с по-възрастните пациенти и в сравнение с педиатричните реципиенти на чернодробна/бъбречна трансплантация.

При пациентите, приемащи микофенолат мофетил, трябва да се изследва пълна кръвна картина ежеседмично през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец от лечението, след което ежесмесчно през първата година. Ако се развие неутропения, може да е подходящо да се прекъсне или да се преустанови приемът на микофенолат мофетил.

- стомашно-чревни нарушения, включително диария и повръщане.

Лечението трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни сериозни заболявания на храносмилателната система.

Популация в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите индивиди, могат да бъдат изложени на повишен риск от нежелани реакции, като някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и евентуално стомашно-чревен кръвоизлив и белодробен оток (вж. точка 4.8).

Тератогенни ефекти

Микофенолат е силен тератоген при хора. Има съобщения за спонтанни аборти (честота 45 % до 49 %) и вродени малформации (изчислена честота 23 % до 27 %) след експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност. Следователно, лечението е противопоказано по време на бременност освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Пациентите жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и да спазват препоръките, дадени в точка 4.6 (напр. контрацептивни методи, тестове за бременност) преди, по време на и след лечението с микофенолат мофетил. Лекарите трябва да гарантират, че жените, приемащи микофенолат мофетил, са наясно с рисковете за увреждане на бебето, необходимостта от ефективна контрацепция и необходимостта незабавно да се консултират със своя лекар, ако съществува възможност за забременяване.

Контрацепция (вж. точка 4.6)

Поради силните клинични доказателства, показващи висок риск от аборт и вродени малформации при използване на микофенолат мофетил при бременност, трябва да се положат всички усилия, за да се избегне бременност по време на лечението. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3) преди започване на лечението с микофенолат мофетил, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат две допълващи се форми на контрацепция едновременно, за да се сведе до минимум възможността за неуспех на контрацепцията и нежелана бременност.

За съвет за контрацепция при мъже вижте точка 4.6.

Обучителни материали

За да се подпомогнат пациентите да избегнат фетална експозиция на микофенолат и за да се осигури допълнителна важна информация за безопасност, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. В обучителните материали ще се подсилат предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще се даде съвет за контрацепция преди започването на терапията и указания относно необходимостта от изследване за бременност. Лекарят трябва да дава пълна информация за пациента относно тератогенния риск и мерките за предпазване от забременяване на жените с детероден потенциал и на пациентите мъже, ако е подходящо.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението или в рамките на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил.

Помощно вещество

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ацикловир

Наблюдавани са по-високи плазмени концентрации, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, в сравнение със самостоятелно приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (фенолов глюкуронид на МФК) (МФКГ се повишава с 8 %) са минимални и не се считат за клинично значими. Тъй като плазмените концентрации на МФКГ се повишават при бъбречно увреждане, както и концентрациите на ацикловир, има възможност микофенолат мофетил и ацикловир или неговите предлекарства – напр. валацикловир – да се конкурират за тубулната секреция в бъбреците и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете субстанции.

Антиациди и инхибитори на протонната помпа (ИПП)

Наблюдавана е намалена експозиция на МФК, когато антиациди като магнезиев и алуминиев хидроксид, и ИПП, включително лансопразол и пантопразол се прилагат с микофенолат мофетил. Не са наблюдавани значими разлики при сравняване на честотата на отхвърляне на трансплантата или честотата на загуба на присадката между пациентите на микофенолат мофетил, приемащи ИПП и пациентите на микофенолат мофетил, които не приемат ИПП. Тези данни подкрепят екстраполирането на тези резултати върху всички антиациди, тъй като намаляването на експозицията при едновременно приложение на микофенолат мофетил с магнезиев и алуминиев хидроксид е значително по-малко, отколкото при едновременно приложение на микофенолат мофетил с ИПП.

Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат (напр. колестирамин, циклоспорин А, антибиотици)

Трябва да се внимава при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаление на ефикасността на микофенолат мофетил.

Колестирамин

След единична доза 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40 % (вж. точки 4.4 и 5.2). При съпътстващо приложение трябва да се внимава поради потенциална възможност за намаление на ефикасността на микофенолат мофетил.

Циклоспорин А

Фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил. Ако обаче се прекрати съпътстващото лечение с CsA, трябва да се очаква повишаване на AUC на МФК с около 30 %. CsA повлиява ентерохепаталния кръговрат на МФК, което води до намалена експозиция на МФК с 30-50 % при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани с микофенолат мофетил и CsA, в сравнение с пациенти, приемащи сиролimus или белатацепт и подобни дози микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4). От друга страна, трябва да се очакват промени в експозицията на МФК при преминаване на пациентите от CsA към един от имunosупресорите, които не повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК.

Антибиотиците, елиминиращи бактериите, продуциращи β -глюкуронидаза в червата (напр. класовете антибиотици аминогликозиди, цефалоспорици, флуорохинолони и пеницилици), може да повлияят ентерохепаталния кръговрат на МФКГ/МФК, като това води до намалена системна експозиция на МФК. Има информация за следните антибиотици:

Ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина

Съобщава се за намаляване на най-ниските концентрации на МФК с около 50 % при реципиенти на бъбречен трансплантат в дните непосредствено след започване на перорален

ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина. Наблюдава се тенденция за намаляване на този ефект при продължителна употреба на антибиотиците и отзвучаване до няколко дни след прекратяването на антибиотика. Промените в най-ниските нива може да не отразяват точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на микофенолат мофетил обикновено няма да е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Трябва да се извършва обаче стриктно клинично наблюдение по време на лечението с комбинацията и малко след антибиотичната терапия.

Норфлоксацин и метронидазол

При здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато микофенолат мофетил е прилаган едновременно с норфлоксацин или с метронидазол. Но комбинацията на норфлоксацин и метронидазол намалява експозицията на МФК с около 30 % след единична доза микофенолат мофетил.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

Лекарствени продукти, които повлияват глюкуронирането (напр. изавуконазол, телмисартан)

Съпътстващото приложение на лекарства, повлияващи глюкуронирането на МФК, може да промени експозицията на МФК. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно с микофенолат мофетил.

Изавуконазол

Повишение на експозицията ($AUC_{0-\infty}$) на МФК с 35 % е наблюдавано при съпътстващо приложение с изавуконазол.

Телмисартан

Съпътстващото приложение на телмисартан и микофенолат мофетил води до намаляване на концентрациите на МФК с около 30 %. Телмисартан променя елиминирането на МФК, като засилва експресията на PPAR гама (пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама), което от своя страна води до повишена експресия и активност на уридин дифосфат изоформа 1A9 на глюкуронил трансферазата (UGT1A9). При сравняване на честотите на отхвърляне на трансплантата, честотите на загуба на присадката или профилът на нежелани събития при пациентите на микофенолат мофетил със и без едновременно лечение с телмисартан, не са наблюдавани клинични последиствия от фармакокинетичното взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

Ганцикловир

Въз основа на резултатите от изследване с еднократно приложение на препоръчаните дози микофенолат мофетил перорално и ганцикловир интравенозно и на известните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на микофенолат мофетил (вж. точка 4.2) и ганцикловир се очаква, че едновременното приложение на тези продукти (които се конкурират за механизмите на тубулна секреция в бъбреците) ще доведе до увеличение на концентрациите на МФКГ и ганцикловир. Не се очаква значителна промяна във фармакокинетиката на МФКГ и не се налага коригиране на дозата на микофенолат мофетил. При пациенти с бъбречно увреждане, при които микофенолат мофетил и ганцикловир или неговите предлекарства – напр. валганцикловир – се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир, а пациентите да се наблюдават внимателно.

Перорални контрацептиви

Фармакодинамиката и фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлияват в клинично значима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 5.2).

Рифампицин

При пациенти, които не получават циклоспорин, едновременното приложение на микофенолат мофетил и рифампицин води до понижаване на експозицията на МФК (AUC_{0-12h}) с 18-70 %. При едновременното приложение с рифампицин се препоръчва мониториране на нивата на експозиция на МФК и адаптиране на дозата на микофенолат мофетил, така че да се поддържа клинична ефикасност.

Севеламер

Когато микофенолат мофетил се прилага успоредно със севеламер, се наблюдава понижение в C_{max} на МФК и AUC_{0-12h} съответно с 30 % и 25 %, като това не води до клинично значими последици (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчва се обаче, с цел намаляване до възможния минимум на влиянието върху абсорбцията на МФК, микофенолат мофетил да се прилага поне един час преди или три часа след приема на севеламер. Няма данни относно взаимодействия на микофенолат мофетил с други фосфат-свързващи вещества, освен севеламер.

Такролимус

При пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение с микофенолат мофетил и такролимус, AUC и C_{max} на МФК – активният метаболит на микофенолат мофетил – не се повлияват значимо при съпътстващо приложение на такролимус. Напротив, наблюдавано е било приблизително 20 % повишение на AUC на такролимус при многократно приложение на микофенолат мофетил (1,5 g два пъти дневно) на пациенти с чернодробна трансплантация, получаващи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация обаче, концентрацията на такролимус изглежда не се променя от микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4).

Живи ваксини

Живи ваксини не трябва да се прилагат при пациенти с нарушен имунен отговор. Антитяло-отговорът към други ваксини може да бъде намален (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Потенциални взаимодействия

Едновременното приложение на пробенецид с микофенолат мофетил при маймуни е довело до трикратно повишение на плазмената AUC на МФКГ. По този начин други лекарства, за които се знае, че са подложени на тубулна секреция в бъбреците, може да се конкурират с МФКГ, и така да се повишат плазмените концентрации на МФКГ или на други лекарства, елиминирани чрез тубулна секреция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат мофетил. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди да започнат терапията, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат едновременно две допълващи се форми на контрацепция.

Бременност

Микофенолат мофетил е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Лечението не трябва да се започва без да е налице отрицателен тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.3).

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за повишения риск от загуба на плода и вродени малформации в началото на лечението и трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазването от забременяване и семейно планиране.

Преди да започнат терапия, жените с детероден потенциал трябва да имат два отрицателни резултата от серумен или уринен тест за бременност с чувствителност най-малко 25 mIU/ml, за да се изключи неволна експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се 8-10 дни след първия тест да се извърши втори тест. При трансплантация на органи от починали донори, ако не е възможно да се извършат два теста през 8-10 дни преди да се започне лечението (поради времето, свързано с наличността на органите за трансплантация), тест за бременност трябва да се извърши непосредствено преди започване на лечението, а още един тест - след 8-10 дни. Тестовите за бременност трябва да се повторят, ако е клинично необходимо (напр. след съобщаване за някакъв пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да се обсъждат с пациента. Пациентите трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен тератоген за човека, като съществува повишен риск от спонтанни аборти и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност;

- Съобщават се спонтанни аборти при 45-49 % от бременните жени с експозиция на микофенолат мофетил, в сравнение с честота между 12 и 33 % при болни с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на съобщения от литературата, малформации са се появили при 23 до 27 % от живите раждания при жени с експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност (в сравнение с 2 до 3 % от живите раждания в общата популация и приблизително 4 до 5 % от живите раждания при реципиенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил).

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации, включително съобщения за множествени малформации при деца на пациентки с експозиция на микофенолат в комбинация с други имunosупресори по време на бременността. Най-често се съобщават следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. патологично оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето (заешка устна, вълча уста), микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите;
- Аномалии на очите (напр. колобома);
- Вродено сърдечно заболяване, като дефекти на предсърдния и камерния септум;
- Малформации на пръстите (напр. полидактилия, синдактилия);
- Трахео-езофагеални малформации (напр. атрезия на хранопровода);
- Малформации на нервната система като spina bifida;
- Аномалии на бъбреците.

В допълнение има отделни съобщения за следните малформации:

- Микрофталмия;
- Вродена киста на хороидния плексус;
- Агенезия на septum pellucidum;
- Агенезия на обонятелния нерв.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради вероятността от сериозни нежелани лекарствени реакции към микофеноловата киселина при кърмачетата, лечението е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

Мъже

Ограничените налични клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на микофенолат мофетил.

МФК е мощен тератоген. Не е известно дали МФК присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество МФК, което потенциално може да се пренесе в жена, е толкова ниско, че би било много малко вероятно да окаже ефект. При проучвания при животни е доказано, че микофенолат е генотоксичен в концентрации само малко надхвърлящи терапевтичните експозиции при хора, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може да се изключи напълно.

Поради това се препоръчват следните предпазни мерки: препоръчва се сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента мъж и в продължение най-малко на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат мофетил. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

Фертилитет

Микофенолат мофетил не оказва ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза е 2-3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и 1,3-2 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. В проучване за фертилитета и репродукцията, проведено при женски плъхове, перорални дози 4,5 mg/kg/ден предизвикват малформации (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) в потомството от първо поколение при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е приблизително 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета или репродуктивните показатели при майките или в последващото поколение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Микофенолат мофетил повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Лечението може да причини сънливост, объркване, замаяност, тремор или хипотония и поради това пациентите се съветват да внимават, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Диария (до 52,6 %), левкопения (до 45,8 %), бактериални инфекции (до 39,9 %) и повръщане (до 39,1 %) са сред най-честите и/или сериозни нежелани реакции, свързани с приложението на

микофенолат мофетил в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. Има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и постмаркетинговият опит са изброени в Таблица 1 по системо-органен клас (СОК) по MedDRA заедно с техните честоти. Съответната категория честота за всяка нежелана реакция се основава на следната условност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Поради голямата разлика, наблюдавана в честотата на някои нежелани реакции при различните показания за трансплантация, честотата е представена отделно за пациентите с бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

Таблица 1 Нежелани реакции в проувания, изследващи лечението с микофенолат мофетил при възрастни и юноши, или при постмаркетингово наблюдение

Нежелана лекарствена реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
	Честота	Честота	Честота
Инфекции и инфестации			
Бактериални инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Микотични инфекции	Чести	Много чести	Много чести
Протозойни инфекции	Нечести	Нечести	Нечести
Вирусни инфекции	Много чести	Много чести	Много чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)			
Доброкачествена неоплазма на кожата	Чести	Чести	Чести
Лимфом	Нечести	Нечести	Нечести
Лимфопролиферативно заболяване	Нечести	Нечести	Нечести
Неоплазма	Чести	Чести	Чести
Рак на кожата	Чести	Нечести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Анемия	Много чести	Много чести	Много чести
Чиста аплазия на червените кръвни клетки	Нечести	Нечести	Нечести
Костномозъчна недостатъчност	Нечести	Нечести	Нечести
Екхимоза	Чести	Чести	Много чести
Левкоцитоза	Чести	Много чести	Много чести
Левкопения	Много чести	Много чести	Много чести
Панцитопения	Чести	Чести	Нечести
Псевдолимфом	Нечести	Нечести	Чести
Тромбоцитопения	Чести	Много чести	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
Ацидоза	Чести	Чести	Много чести
Хиперхолестеролемия	Много чести	Чести	Много чести
Хипергликемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперкалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хиперлипидемия	Чести	Чести	Много чести
Хипокалциемия	Чести	Много чести	Чести
Хипокалиемия	Чести	Много чести	Много чести
Хипомагнезиемия	Чести	Много чести	Много чести

Нежелана лекарствена реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
Хипофосфатемия	Много чести	Много чести	Чести
Хиперурикемия	Чести	Чести	Много чести
Подагра	Чести	Чести	Много чести
Намалено телло	Чести	Чести	Чести
Психични нарушения			
Състояние на объркване	Чести	Много чести	Много чести
Депресия	Чести	Много чести	Много чести
Безсъние	Чести	Много чести	Много чести
Ажитация	Нечести	Чести	Много чести
Тревожност	Чести	Много чести	Много чести
Абнормно мислене	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на нервната система			
Замаяност	Чести	Много чести	Много чести
Главоболие	Много чести	Много чести	Много чести
Мускулен хипертонус	Чести	Чести	Много чести
Парестезии	Чести	Много чести	Много чести
Сънливост	Чести	Чести	Много чести
Тремор	Чести	Много чести	Много чести
Конвулсии	Чести	Чести	Чести
Дисгеузия	Нечести	Нечести	Чести
Сърдечни нарушения			
Тахикардия	Чести	Много чести	Много чести
Съдови нарушения			
Хипертония	Много чести	Много чести	Много чести
Хипотония	Чести	Много чести	Много чести
Лимфоцеле	Нечести	Нечести	Нечести
Венозна тромбоза	Чести	Чести	Чести
Вазодилатация	Чести	Чести	Много чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Бронхиектазия	Нечести	Нечести	Нечести
Кашлица	Много чести	Много чести	Много чести
Диспнея	Много чести	Много чести	Много чести
Интерстициална белодробна болест	Нечести	Много редки	Много редки
Плеврален излив	Чести	Много чести	Много чести
Белодробна фиброза	Много редки	Нечести	Нечести
Стомашно-чревни нарушения			
Коремна дилатация	Чести	Много чести	Чести
Коремна болка	Много чести	Много чести	Много чести
Колит	Чести	Чести	Чести
Запек	Много чести	Много чести	Много чести
Намален апетит	Чести	Много чести	Много чести
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Диспепсия	Много чести	Много чести	Много чести
Езофагит	Чести	Чести	Чести
Еруктация	Нечести	Нечести	Чести
Флатуленция	Чести	Много чести	Много чести
Гастрит	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревен кръвоизлив	Чести	Чести	Чести
Стомашно-чревна язва	Чести	Чести	Чести

Нежелана лекарствена реакция (MedDRA) Системо-органен клас	Бъбречна трансплантация	Чернодробна трансплантация	Сърдечна трансплантация
Хиперплазия на венците	Чести	Чести	Чести
Илеус	Чести	Чести	Чести
Язви на устата	Чести	Чести	Чести
Гадене	Много чести	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Чести	Нечести
Стоматит	Чести	Чести	Чести
Повръщане	Много чести	Много чести	Много чести
Нарушения на имунната система			
Свръхчувствителност	Нечести	Чести	Чести
Хипогамаглобулинемия	Нечести	Много редки	Много редки
Анафилактични реакции	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения			
Увеличена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Чести	Чести
Увеличена лактат дехидрогеназа в кръвта	Чести	Нечести	Много чести
Увеличени чернодробни ензими	Чести	Много чести	Много чести
Хепатит	Чести	Много чести	Нечести
Хипербилирубинемия	Чести	Много чести	Много чести
Жълтеница	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Акне	Чести	Чести	Много чести
Алоpecia	Чести	Чести	Чести
Обрив	Чести	Много чести	Много чести
Кожна хипертрофия	Чести	Чести	Много чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Артралгия	Чести	Чести	Много чести
Мускулна слабост	Чести	Чести	Много чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Увеличен креатинин в кръвта	Чести	Много чести	Много чести
Увеличена урея в кръвта	Нечести	Много чести	Много чести
Хематурия	Много чести	Чести	Чести
Увреждане на бъбреците	Чести	Много чести	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Астения	Много чести	Много чести	Много чести
Студени тръпки	Чести	Много чести	Много чести
Оток	Много чести	Много чести	Много чести
Херния	Чести	Много чести	Много чести
Неразположение	Чести	Чести	Чести
Болка	Чести	Много чести	Много чести
Пирексия	Много чести	Много чести	Много чести
Остър възпалителен синдром, свързан с инхибитори на пуриновия синтез de novo	Нечести	Нечести	Нечести

Описание на избрани нежелани реакции

Злокачествени заболявания

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия по схема с комбинации от лекарствени продукти, включващи микофенолат мофетил, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4). Данните от безопасността при едно тригодишно проучване на пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не показват никакви неочаквани промени в честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от едногодишно проучване. Болните с трансплантация на черен дроб са проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

Инфекции

Всички пациенти, лекувани с имunosупресори, са изложени на повишен риск от бактериални, вирусни и микотични инфекции (някои от които могат да доведат до летален изход), включително такива, причинени от опортюнистични агенти и реактивация на латентна вирусна инфекция. Рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най-сериозните инфекции са сепсис, перитонит, менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Най-честите опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи микофенолат мофетил (2 g или 3 g дневно) заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични проучвания при болни с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение най-малко на 1 година, са кожно-лигавична кандидоза, цитомегаловирус (CMV) виремия/синдром и херпес симплекс. Пациентите с CMV виремия/синдром са 13,5 %.

Случаи на нефропатия, свързана с ВК вирус, както и на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързани с JC вирус, се съобщават при пациенти, лекувани с имunosупресори, включително микофенолат мофетил.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Цитопениите, включващи левкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, са известни рискове, свързани с микофенолат мофетил, и могат да доведат или да допринесат за възникване на инфекции и кръвоизливи (вж. точка 4.4). Съобщава се за агранулоцитоза и неутропения, поради което се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи микофенолат мофетил (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на апластична анемия и костномозъчна недостатъчност при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, някои от които са били летални.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване” на зрелостта на неутрофилите, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имunosупресирани пациенти, като такива, които се лекуват с микофенолат мофетил

Стомашно-чревни нарушения

Най-сериозните стомашно-чревни нарушения са разязвяване и кръвоизлив, за които е известно, че са свързани с микофенолат мофетил. Язви в устата, хранопровода, стомаха, дуоденума и червата, често усложнени с кръвоизлив, както и хематемеза, мелена и хеморагични форми на гастрит и колит често се съобщават по време на основните клинични изпитвания. Най-честите стомашно-чревни нарушения обаче са диария, гадене и повръщане. Ендоскопското изследване на пациентите с диария, свързана с микофенолат мофетил, показва отделни случаи на атрофия на чревните вили (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност

Докладвани са реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактични реакции.

Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период

Съобщава се за спонтанни аборти при пациентки, изложени на микофенолат мофетил, главно през първия триместър, вижте точка 4.6.

Вродени нарушения

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации при деца на пациентки, изложени на микофенолат в комбинация с други имunosупресори, вижте точка 4.6.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Има отделни съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза при пациенти лекувани с микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори, някои от които са завършили летално. Има и съобщения за бронхиектазии при деца и възрастни.

Нарушения на имунната система

Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Оток, включително периферен оток, оток на лицето и скротума, се съобщава много често по време на основните клинични изпитвания. Мускулно-скелетна болка, като напр. миалгия и болка във врата и гърба, също се съобщават много често.

Остър възпалителен синдром, свързан с приложението на инхибитори на пуриновия синтез *de novo*, се описва в постмаркетинговия опит като парадоксална провъзпалителна реакция, която се асоциира с микофенолат мофетил и микофенолова киселина, и се характеризира с фебрилитет, артралгия, артрит, мускулна болка и повишени възпалителни маркери. Описаните в литературата случаи са демонстрирали бързо подобрение след преустановяване на лекарствения продукт.

Специални популации

Педиатрична популация

Видът и честотата на нежеланите реакции са оценени в дългосрочно клинично изпитване, в което участват 33 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация на възраст от 3 до 18 години, на които е приложен 23 mg/kg микофенолат мофетил перорално два пъти дневно. Като цяло профилът на безопасност при тези 33 деца и юноши е подобен на този, наблюдаван при възрастни реципиенти на алографти на солидни органи.

Подобни наблюдения са направени и в друго клинично изпитване, в което участват 100 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация на възраст от 1 до 18 години. Видът и честотата на нежеланите реакции при пациентите, на които е приложен 600 mg/m² до 1 g/m² микофенолат мофетил перорално два пъти дневно, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни пациенти, на които е приложен 1 g микофенолат мофетил два пъти дневно.

Обобщение на най-често срещаните нежелани реакции е показано в Таблица 2 по-долу:

Таблица 2 Обобщение на нежеланите реакции, наблюдавани по-често в изпитване, изследващо микофенолат мофетил, при 100 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация (дозирание, основаващо се на възрастта/телесната повърхност [от 600 mg/m² до 1 g/m² два пъти дневно.]

Нежелана реакция (MedDRA) Системо-органен клас	< 6 години (n = 33)	6-11 години (n = 34)	12-18 години (n = 33)
Инфекции и инфестации	Много чести (48,5 %)	Много чести (44,1 %)	Много чести (51,5 %)
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Левкопения	Много чести (30,3 %)	Много чести (29,4 %)	Много чести (12,1 %)
Анемия	Много чести (51,5 %)	Много чести (32,4 %)	Много чести (27,3 %)
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести (87,9 %)	Много чести (67,6 %)	Много чести (30,3 %)
Повръщане	Много чести (69,7 %)	Много чести (44,1 %)	Много чести (36,4 %)

Въз основа на ограничените данни от подгрупа (т.е. 33 от 100 пациенти) е установена по-висока честота на тежка диария (чести, 9,1 %) и кожно-лигавична кандидоза (много чести, 21,2 %) при деца под 6-годишна възраст в сравнение с по-възрастната педиатрична кохорта, при която не се съобщават случаи на тежка диария (0,0 %), а кожно-лигавичната кандидоза е честа (7,5 %).

Прегледът на наличната медицинска литература за педиатрични пациенти с чернодробна и сърдечна трансплантация показва, че видът и честотата на съобщените нежелани реакции съответстват на тези, наблюдавани при педиатрични и възрастни пациенти след бъбречна трансплантация.

Много ограничени постмаркетингови данни показват по-висока честота на следните нежелани реакции при пациенти на възраст под 6 години в сравнение с по-възрастните пациенти (вж. точка 4.4):

- лимфоми и други злокачествени заболявания, особено посттрансплантационно лимфопролиферативно нарушение при пациенти със сърдечна трансплантация
- нарушения на кръвта и лимфната система, включително анемия и неутропения, при пациенти със сърдечна трансплантация на възраст под 6 години в сравнение с по-възрастните пациенти и в сравнение с педиатрични реципиенти на чернодробна/бъбречна трансплантация
- стомашно-чревни нарушения, включително диария и повръщане.

Пациентите с бъбречна трансплантация на възраст под 2 години може да са изложени на по-висок риск от инфекции и респираторни събития в сравнение с по-възрастните пациенти. Тези данни обаче трябва да се тълкуват с повишено внимание поради много ограничения брой постмаркетингови съобщения, отнасящи се до едни и същи пациенти, страдащи от множество инфекции.

В случай на нежелани ефекти може да се обмисли временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението, ако това се счита за клинично необходимо.

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) може по принцип да са изложени на по-голям риск от нежелани реакции, дължащи се на имunosupресия. В сравнение с по-младите индивиди,

пациентите в старческа възраст, които получават микофенолат мофетил като част от комбинирана имunosупресорна терапия, могат да бъдат изложени на повишен риск от някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и вероятно от кръвоизливи в стомашно-чревния тракт и белодробен оток.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

От клиничните изпитвания и по време на постмаркетингови проучвания са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В болшинството от тези случаи или не се съобщава за нежелани събития, или те съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт и имат благоприятен изход. При постмаркетинговия опит обаче са наблюдавани отделни сериозни нежелани събития, включително един летален случай.

Очаква се, че вероятно предозирането на микофенолат мофетил би довело до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (вж. точка 4.4). Ако се развие неутропения, приложението на микофенолат мофетил трябва да се прекъсне или да се намали дозата (вж. точка 4.4).

Не би могло да се очаква хемодиализата да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин могат да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството (вж. точка 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресори, АТС код: L04AA06

Механизъм на действие

Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на микофеноловата киселина (МФК). МФК е селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на IMPDH и поради това инхибира пътя на *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид без инкорпориране в ДНК. МФК има по-мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите, отколкото върху другите клетки, тъй като пролиферацията на Т- и В-лимфоцитите зависи критично от *de novo* синтеза на пурините, докато другите клетки могат да използват резервни пътища.

Освен инхибирането на IMPDH и полученото изчерпване на лимфоцитите, МФК повлиява също и клетъчните контролни точки, отговорни за метаболитното програмиране на лимфоцитите. При използване на човешки CD4+ Т-клетки е доказано, че МФК измества транскрипционните дейности в лимфоцитите от пролиферативно състояние към катаболни процеси от значение за метаболизма и преживяемостта, което води до анергично състояние на Т-клетките, като по този начин клетките започват да не отговарят на техния специфичен антиген.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение микофенолат мофетил се резорбира бързо и в голяма степен и се подлага на пълен предсистемен метаболизъм до активния метаболит – МФК. Както се доказва чрез потискането на острото отхвърляне след бъбречна трансплантация, имunosупресивната активност на микофенолат мофетил корелира с концентрацията на МФК. Средната бионаличност на пероралния микофенолат мофетил, основаваща се на AUC на МФК, е 94 % от интравенозно приложения микофенолат мофетил. Храната не повлиява степента на абсорбция (AUC на МФК), когато микофенолат мофетил се прилага в дози от 1,5 g два пъти дневно на пациенти с трансплантация на бъбрек. $C_{\max}$ на МФК обаче е намалена с 40 % при наличие на храна. След перорално приложение микофенолат мофетил не се измерва системно в плазмата.

Разпределение

В резултат от ентерохепаталния кръговрат, вторично повишение на плазмената концентрация на МФК обикновено се наблюдава приблизително 6-12 часа след приемане на дозата.

Едновременно приложение на колестирамин (4 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40 %, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

В концентрации от клинично значение МФК се свързва с плазмените албумини в 97 %.

В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация имат приблизително с 30 % по-ниски средни стойности на AUC на МФК и приблизително с 40 % по-ниски стойности на $C_{\max}$ в сравнение с късния посттрансплантационен период (3-6 месеца след трансплантацията).

Биотрансформация

МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата (UGT1A9 изоформа) до образуване на неактивен фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ се преобразува обратно до свободна МФК чрез ентерохепатален кръговрат. Образува се също второстепенен ациглюкуронид (АцМФКГ). АцМФКГ е фармакологично активен и се предполага, че е отговорен за някои от нежеланите реакции на микофенолат мофетил (диария, левкопения).

Елиминирание

Незначително количество от лекарството (< 1 % от дозата) се екскретира в урината като МФК. Пероралното приложение на радиоактивно белязан микофенолат мофетил води до пълно елиминирание на приетата доза, като 93 % от нея са открити в урината, а 6 % – във фекалиите. По-голямото количество (около 87 %) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При клинични концентрации МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ обаче (> 100µg/ml), малки количества от МФКГ се отстраняват.

Чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството, секвестрантите на жлъчни киселини, като колестирамин, намаляват AUC на МФК (вж. точка 4.9).

Разпределението на МФК зависи от няколко транспортера. Полипептидите, транспортиращи органични аниони (ОАТР), и протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2) участват в разпределението на МФК; изоформите на ОАТР, MRP2 и протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) са транспортерите, свързани със жлъчната екскреция на глюкуронидите. Протеин 1 за множествена лекарствена резистентност (MDR1) също може да пренася МФК, но приносът му изглежда се ограничава само до процеса на абсорбция. В бъбреците, МФК и нейните метаболити мощно взаимодействат с бъбречните транспортери на органични аниони.

Ентерохепаталната рециркулация пречи на точното определяне на показателите на елиминиране на МФК; може да се посочат само привидни стойности. При здрави доброволци и пациенти с автоимунно заболяване са наблюдавани приблизителни стойности на клирънса съответно 10,6 l/час и 8,27 l/час и стойности на полуживот 17 часа. При пациенти с трансплантация средните стойности на клирънса са по-високи (диапазон 11,9-34,9 l/час), а средните стойности на полуживот са по-ниски (5-11 часа) с малка разлика между пациентите с бъбречна, чернодробна или сърдечна трансплантация. При отделни пациенти тези показатели на елиминиране варират въз основа на вида на съпътстващото лечение с други имunosупресори, времето след трансплантацията, плазмената концентрация на албумина и бъбречната функция. Тези фактори обясняват защо се наблюдава намалена експозиция на микофенолат, когато микофенолат мофетил се прилага едновременно с циклоспорин (вж.точка 4.5), и защо има тенденция плазмените концентрации да се повишават с времето в сравнение с наблюдаваните непосредствено след трансплантацията.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В едно проучване с единична доза (6 лица в група), средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 m²) е 28–75 % по-висока в сравнение със средната стойност при здрави индивиди или при лица с по-ниска степен на бъбречно увреждане. Средната AUC на МФКГ при единична доза е 3–6 пъти по-висока при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или при нормални здрави индивиди, което е логично при известното бъбречно елиминиране на МФКГ. Не е изследвано многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично увреждане. Липсват данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Забавено функциониране на бъбречната присадка

При пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка, средната AUC_{0-12 ч} на МФК е била сравнима с наблюдаваната при пациенти без забавяне на функционирането. Средната AUC_{0-12 ч} на МФКГ е била 2-3 пъти по-висока, отколкото при болни след трансплантация без забавяне на функционирането на присадката. Може да се наблюдава преходно увеличение на свободната фракция и концентрация на плазмената МФК при пациенти със забавена функция на бъбречната присадка. Изглежда не се налага коригиране на дозата на микофенолат мофетил.

Чернодробно увреждане

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкурониране на МФК в черния дроб са относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху тези процеси вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

Педиатрична популация

При 33 педиатрични реципиенти с бъбречен алографт е установено, че дозата, предвидена да осигури AUC_{0-12h} на МФК, най-близка до таргетната експозиция 27,2 h·mg/l, е 600 mg/m² и че дозите, изчислени въз основа на оценената BSA, намаляват интериндивидуалната вариабилност (коефициент на вариация (CV)) с около 10 %. Поради това дозирането въз основа на BSA е за предпочитане пред дозирането въз основа на телесното тегло.

Оценявани са фармакокинетичните показатели при до 55 деца с бъбречна трансплантация (на възраст от 1 до 18 години), лекувани с 600 mg/m² до 1 g/m² микофенолат мофетил, перорално два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК, подобни на тези при възрастни с трансплантация на бъбрек, получавали микофенолат мофетил в доза 1 g два пъти

дневно в ранния и късния посттрансплантационен период според Таблица 3 по-долу. Вътре в педиатричните възрастови групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния посттрансплантационен период са били подобни.

При педиатрични реципиенти на чернодробни трансплантати открито проучване за безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на перорален микофенолат мофетил включва 7 подходящи за оценка пациенти на съпътстващо лечение с циклоспорин и кортикостероиди. Изчислена е дозата, предвидена за постигане на експозиция $58 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$ в стабилния период след трансплантацията. Средната $\pm \text{SD}$ AUC_{0-12} (коригирана за доза 600 mg/m^2) е $47,0 \pm 21,8 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$, коригираната C_{max} е $14,5 \pm 4,21 \text{ mg/l}$ с медиана на времето за достигане на максимална концентрация $0,75 \text{ h}$. Поради това в проучваната популация, за да се постигне таргетната AUC_{0-12} $58 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$ в късния посттрансплантационен период, е необходима доза в диапазона от $740\text{-}806 \text{ mg/m}^2$, прилагана два пъти дневно.

Сравнението на стойностите на нормализираната за дозата (600 mg/m^2) AUC на МФК при 12 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация на възраст под 6 години 9 месеца след трансплантацията с тези стойности при 7 педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация [медиана на възрастта 17 месеца (диапазон: 10-60 месеца при включването)] 6 и повече месеца след трансплантацията показва, че при същата доза стойностите на AUC са средно с 23 % по-ниски при педиатричните пациенти с чернодробна трансплантация в сравнение с педиатричните пациенти с бъбречна трансплантация. Това съответства на необходимостта от по-висока доза при възрастни пациенти с чернодробна трансплантация в сравнение с възрастни пациенти с бъбречна трансплантация за постигане на същата експозиция.

При възрастни трансплантирани пациенти, на които се прилага една и съща доза микофенолат мофетил, експозицията на МФК е сходна при пациентите с бъбречна и сърдечна трансплантация. В съответствие с установеното сходство в експозицията на МФК между педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация и възрастни пациенти с бъбречна трансплантация при съответните одобрени дози съществуващите данни позволяват да се заключи, че експозицията на МФК при препоръчителната дозировка ще бъде сходна при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация и при възрастни пациенти със сърдечна трансплантация.

Таблица 3 Средни стойности на изчислените ФК параметри на МФК по възраст и време след трансплантация (бъбречна)

Възрастова група (n)	Коригирана C_{max} mg/l ^A средно $\pm$ SD	Коригирана $\text{AUC}_{0-12 \text{ h}} \cdot \text{mg/l}$ средно $\pm$ SD (CI) ^A
Ден 7		
< 6 г (17)	$13,2 \pm 7,16$	$27,4 \pm 9,54$ (22,8-31,9)
6 - < 12 г (16)	$13,1 \pm 6,30$	$33,2 \pm 12,1$ (27,3-39,2)
12-18 г (21)	$11,7 \pm 10,7$	$26,3 \pm 9,14$ (22,3-30,3) ^F
p-стойнот ^B	-	-
< 2 г ^B (6)	$10,3 \pm 5,80$	$22,5 \pm 6,68$ (17,2-27,8)
> 18 г (141)		$27,2 \pm 11,6$
Месец 3		
< 6 г (15)	$22,7 \pm 10,1$	$49,7 \pm 18,2$
6 - < 12 г (14) ^D	$27,8 \pm 14,3$	$61,9 \pm 19,6$
12-18 г (17)	$17,9 \pm 9,57$	$53,6 \pm 20,2$ ^E
p-стойнот ^B	-	-
< 2 г ^B (4)	$23,8 \pm 13,4$	$47,4 \pm 14,7$
> 18 г (104)		$50,3 \pm 23,1$
Месец 9		
< 6 г (12)	$30,4 \pm 16$	$60,9 \pm 10,7$
6 - < 12 г (11)	$29,2 \pm 12,6$	$66,8 \pm 21,2$
12-18 г (14)	$18,1 \pm 7,29$	$56,7 \pm 14,0$

р-стойност ^Б	0,004	-
< 2 г ^В (4)	25,6 ± 4,25	55,8 ± 11,6
> 18 г (70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = площ под кривата плазмена концентрация-време от време 0 h до време 12 h; CI = доверителен интервал; C_{max} = максимална концентрация; MPA = микофенолова киселина; SD = стандартно отклонение; n = брой пациенти; г = години.

А В педиатричните възрастови групи C_{max} и AUC_{0-12h} са коригирани за доза 600 mg/m² (95 % доверителни интервали (CI) за AUC_{0-12h} само за Ден 7); в групата на възрастните AUC_{0-12h} е коригирана за доза 1 g.

Б р-стойност представлява комбинирания р-стойности за трите основни педиатрични възрастови групи, като се отбелязва само ако има значимост (p < 0,05).

В Групата < 2-годишна възраст е подгрупа на групата < 6-годишна възраст: не са правени статистически сравнения.

Г n = 20.

Д Данните от един пациент не могат да се оценят поради грешка в извадката.

Е n = 16.

Старческа възраст

Няма данни фармакокинетиката на микофенолат мофетил и неговите метаболити да се променя при възрастни пациенти (≥ 65 години) в сравнение с по-млади трансплантирани пациенти.

Пациентки, приемащи перорални контрацептиви

Едно проучване с едновременно прилагане на микофенолат мофетил (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,20 mg), дезогестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), проведено при 18 жени без трансплантация (без приемане на други имуносупресори) в продължение на 3 последователни менструални цикъла, не показва клинично значимо влияние на микофенолат мофетил върху потискащия ефект на пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона не се повлияват значително. Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлиява в клинично значима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели микофенолат мофетил не е туморогенен. Най-високите дози, тествани при проучванията за карциногенност върху животни, водят до приблизително 2-3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C_{max}) в сравнение с наблюдаваната при препоръчителната клинична доза от 2 g дневно и 1,3-2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или C_{max}), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миши лимфомни клетки и *in vivo* микронуклеус тест върху костен мозък на мишки) показват, че микофенолат мофетил притежава потенциал да предизвиква хромозомни аберации. Тези ефекти може да са свързани с фармакодинамичния начин на действие, т.е. с инхибиране на нуклеотидния синтез в чувствителните клетки. Други *in vitro* тестове за откриване на генни мутации не показват генотоксична активност.

При тератологичните проучвания върху плъхове и зайци се наблюдават случаи на резорбция на плода и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/ден (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 mg/kg/ден (включително сърдечно-съдови и бъбречни аномалии като ектопия на сърцето и бъбреците и диафрагмална и умбиликална херния), при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна или по-малка от 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация (вж. точка 4.6).

Хемопоеитичната и лимфната системи са основните органи, засегнати при токсикологичните изследвания, проведени с микофенолат мофетил при плъхове, мишки, кучета и маймуни. Тези ефекти се наблюдават при нива на системна експозиция, равни или по-ниски от клиничната експозиция при препоръчителната доза от 2 g дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти се наблюдават при кучета при нива на системна експозиция, еквивалентни или по-ниски от клиничната експозиция при препоръчителната доза. Стомашно-чревни и бъбречни ефекти, които свидетелстват за дехидратация, също се наблюдават при маймуни при най-високата доза (нива на системна експозиция, равни или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания върху хора, които понастоящем осигуряват данни за безопасност с по-голямо значение за популацията пациенти (вж. точка 4.8).

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че активното вещество МФК може да представлява риск за подпочвените води чрез брегово филтриране.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Повидон К-30

Магнезиев стеарат

Кроскармелоза натрий

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (HPMC 2910)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (PEG 400)

Талк

Индигокармин алуминиев лак (E132)

Железен оксид, черен (E172)

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/PVdC-алуминиеви блистери

Опаковки от 50, 100, 150, 50 x 1 или 100 x 1 и групови опаковки, съдържащи 150 (3 опаковки от 50) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 февруари 2008 г.
Дата на последно подновяване: 19 ноември 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Полша

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаване на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства..

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Неприложимо.

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителната програма и на въпросника за проследяване на бременност, включително средства за комуникиране, начин на разпространение и всички други аспекти на програмата.

Обучителната програма има за цел да осведоми медицинските специалисти и пациентите относно тератогенността и мутагенността, относно необходимостта от прилагането на тестове за бременност преди началото на терапията с Myfenax, изискванията за контрацепция при пациентите мъже и жени и какво трябва да се прави в случай на възникване на бременност по време на лечение с Myfenax.

Във всяка ДЧ, в която Myfenax е на пазара, ПРУ трябва да подsigури предоставянето на следния обучителен пакет на всички медицински специалисти и пациенти, от които се очаква да предписват, отпускат или използват Myfenax:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- Листовка
- Ръководство за пациентите

Обучителните материали трябва да съдържат следните основни елементи:

Трябва да се предоставят отделни ръководства за медицинските специалисти и пациентите. Текстът за пациентите трябва да е подходящо обособен за мъже и жени. Тези ръководства трябва да обхванат следните области:

- Въведение към всяко ръководство, което трябва да уведомява читателите, че целта на това ръководство е да ги информира, че трябва да се избягва фетална експозиция и как да се сведе до минимум рискът от вродени дефекти и аборт, свързани с микофенолат мофетил. Макар това ръководство да е много важно, то не предоставя пълна информация относно микофенолат мофетил; освен това доставяните с лекарството КХП (за медицински специалисти) и листовката (за пациенти) също трябва да се прочетат внимателно.
- Основна информация относно тератогенността и мутагенността на микофенолат мофетил при хора. Тази точка ще предостави важна основна информация относно тератогенността и мутагенността на микофенолат мофетил. Тя ще даде подробности относно естеството и величината на риска в съответствие с информацията, дадена в КХП. Информацията, предоставена в тази точка, ще улесни правилното разбиране на риска и ще обясни причината за следните мерки за предпазване от забременяване. В ръководствата трябва също да се споменава, че пациентите не трябва да дават това лекарство на друг човек.
- Консултиране на пациенти: В тази точка трябва да се подчертае значението на задълбочен, информативен и постоянен диалог между пациента и медицинския специалист относно рисковете за бременността, свързани с микофенолат мофетил и съответните стратегии за свеждането му до минимум, включващи избори за алтернативно лечение, ако е приложимо. Трябва да се подчертае необходимостта от планирането на бременността.
- Необходимостта да се избягва фетална експозиция: Изискванията за контрацепция при пациентите с репродуктивен потенциал преди, по време на и след лечението с микофенолат мофетил. Трябва да се обяснят изискванията за контрацепцията при сексуално активните пациенти мъже (включително вазектомирани мъже) и пациентките с детероден потенциал. Трябва ясно да се заяви необходимостта от контрацепция преди, по време на и след лечението с микофенолат мофетил, включително подробности относно продължителността на времето след спирането на терапията, през което трябва да се продължи контрацепцията.

Освен това, в текста, отнасящ се до жените, трябва да се обясни изискването за тест за бременност преди и по време на терапията с микофенолат мофетил; включително съвета за два негативни теста за бременност преди началото на терапията и значението на времето на провеждане на тези тестове. Трябва да се обясни също и необходимостта от последващи тестове за бременност по време на лечението.

Съвет към пациентите да не даряват кръв по време на терапията или най-малко 6 седмици след преустановяването на микофенолат. Освен това, мъжете не трябва да даряват сперма по време на терапията или в продължение на 90 дни след преустановяването на микофенолат.

Съвет относно как да се действа при настъпване на бременност или съмнение за бременност по време на лечението или малко след лечение с микофенолат мофетил. Пациентите трябва да са информирани, че не трябва да спират приема на микофенолат мофетил, но че трябва незабавно да се свържат със своя лекар. Трябва да се обясни, че правилните действия, основани на преценката на личното съотношение полза/риск, ще се определят във всеки отделен случай при обсъждане между лекуващия лекар и пациента.

Освен това, трябва да се съгласува с националните компетентни органи въпросник за проследяване на бременността, включващ подробности относно експозицията по време на бременност, времето и дозата, продължителността на терапията преди и по време на бременността, едновременно прилаганите лекарства, известни тератогенни рискове и пълни детайли за вродените малформации.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfenax 250 mg твърди капсули
микофенолат мофетил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 капсули
300 капсули
100 x 1 капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Myfenax капсули трябва да се прилагат внимателно.
Капсулите да не се отварят или да не се смачкват. Да се избягва вдишване или директен контакт на кожата или лигавиците с праха, съдържащ се в капсулите.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Myfenax 250 mg капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfenax 250 mg твърди капсули
микофенолат мофетил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 300 (3 опаковки от 100) капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Myfenax капсули трябва да се прилагат внимателно.
Капсулите да не се отварят или да не се смачкват. Да се избягва вдишване или директен контакт на кожата или лигавиците с праха, съдържащ се в капсулите.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/438/009 300 капсули (3 опаковки от 100)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Myfenax 250 mg капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfenax 250 mg твърди капсули
микофенолат мофетил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

100 капсули
Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Myfenax капсули трябва да се прилагат внимателно.
Капсулите да не се отварят или да не се смачкват. Да се избягва вдишване или директен контакт на кожата или лигавиците с праха, съдържащ се в капсулите.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/438/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Mufenax 250 mg капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
АЛУМИНИЕВИ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Муфенaх 250 mg твърди капсули
микофенолат мофетил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfenax 500 mg филмирани таблетки
микофенолат мофетил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50 таблетки
100 таблетки
150 таблетки
50 x 1 таблетка
100 x 1 таблетка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Myfenax филмирани таблетки трябва да се прилагат внимателно.
Не чупете таблетките.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Myfenax 500 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧИТЕЛНО BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfenax 500 mg филмирани таблетки
микофенолат мофетил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 150 (3 опаковки от 50) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Myfenax филмирани таблетки трябва да се прилагат внимателно.
Не чупете таблетките.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/438/010 150 таблетки (3 опаковки от 50)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Mylfenax 500 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfenax 500 mg филмирани таблетки
микофенолат мофетил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

50 таблетки
Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Myfenax филмирани таблетки трябва да се прилагат внимателно.
Не чупете таблетките.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/438/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Mylfenax 500 mg филмирани таблетки

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
АЛУМИНИЕВИ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfenax 500 mg филмирани таблетки
микофенолат мофетил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Myfenax 250 mg твърди капсули микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Myfenax и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Myfenax
3. Как да приемате Myfenax
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Myfenax
6. Съдържание на опаковката и друга информация

1. Какво представлява Myfenax и за какво се използва

Myfenax е лекарство, което се използва за потискане на имунната активност.

Активното вещество в това лекарство се нарича микофенолат мофетил.

Myfenax се използва, за да се предотврати отхвърлянето на присадените бъбреци, сърце или черен дроб при възрастни и деца. Той се прилага в комбинация с други лекарства с подобни функции (като циклоспорин и кортикостероиди).

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Myfenax

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Микофенолат предизвиква вродени дефекти и смърт на плода. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и трябва да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар.

Вашият лекар ще говори с Вас и ще Ви даде писмена информация, особено за ефектите на микофенолат върху плода. Прочетете внимателно тази информация и спазвайте указанията. Ако не разбирате напълно тези указания, моля, помолете лекаря да Ви ги обясни, преди да приемете микофенолат. Вижте също и допълнителната информация в тази точка в „Предупреждения и предпазни мерки” и „Контрацепция, бременност и кърмене”.

Не приемайте Myfenax,

- ако сте алергични към микофенолат мофетил, микофенолова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте жена, която може да забременее и не сте представили отрицателен тест за бременност преди първото предписване, тъй като микофенолат причинява вродени малформации и смърт на плода.
- ако сте бременна, планирате да забременеете или смятате, че може да сте бременна.
- ако не използвате ефективна контрацепция (вижте „Контрацепция, бременност и кърмене“).
- ако кърмите.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Myfenax.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар веднага преди да започнете лечение с Myfenax:

- ако сте на възраст над 65 години, тъй като може да сте изложени на повишен риск от получаване на нежелани събития, като например някои вирусни инфекции, кървене от стомашно-чревния тракт и белодробен оток, в сравнение с по-младите пациенти.
- ако имате симптоми на някаква инфекция, (напр. висока температура, възпалено гърло), неочаквано кръвонасядане и/или кървене.
- ако имате или някога сте имали проблеми с храносмилателната система, напр. стомашна язва.
- ако планирате да забременеете или ако забременеете, докато Вие или Вашият партньор приемате Myfenax.
- ако имате наследствен ензимен дефицит, като например синдром на Леш-Нихан и на Кели-Сигмилър.

Myfenax намалява защитните сили на организма. Поради това съществува повишен риск от рак на кожата. Ето защо трябва да ограничите излагането на слънчева и ултравиолетова (UV) светлина, като носите подходящо защитно облекло и използвате слънцезащитни продукти с висок защитен фактор.

Не трябва да дарявате кръв по време на лечението с Myfenax или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване на лечението. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението с Myfenax или в рамките на поне 90 дни след прекратяване на лечението.

Деца и юноши

При децата, особено при тези на възраст под 6 години, може да има по-голяма вероятност, отколкото при възрастните, за развитие на някои нежелани реакции, включително диария, повръщане, инфекции, намаляване на броя на червените и белите клетки в кръвта и евентуално рак на лимфната система или кожата.

Капсулите са подходящи само за деца, които са в състояние да преглъщат лекарства в твърда форма без риск от задавяне. Поради това лекарството трябва да се дава само в съответствие с лекарското предписание.

Ако не сте сигурни в нещо относно лечението на Вашето дете, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба.

Други лекарства и Myfenax

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ако отговорът на някой от следните въпроси е “да”, консултирайте се с лекуващия си лекар, преди да започнете да приемате Myfenax:

- Употребявате ли лекарства, които съдържат:
 - азатиоприн или други продукти потискащи имунната система (понякога се дават на пациентите след операция за трансплантация);
 - колестирамин (използван за лечение на пациенти с високи нива на холестерол в кръвта);
 - рифампицин (антибиотик);
 - антиацитиди или инхибитори на протонната помпа (използвани при проблеми с киселинността в стомаха, напр. нарушено храносмилане);
 - фосфат-свързващи лекарства (при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност за намаляване абсорбцията на фосфати);
 - антибиотици (използвани за лечение на бактериални инфекции);
 - изавуконозол (използван за лечение на гъбични инфекции);
 - телмисартан (използван за лечение на високо кръвно налягане);

- О или някакви други лекарства (включително тези, които можете да си купите без рецепта), за които лекуващият Ви лекар не знае?
- Нуждаете ли се от ваксинация (живи ваксини)? Вашият лекар трябва да Ви посъветва какво е показано за Вас.

Контрацепция, бременност и кърмене

Контрацепция при жени, приемащи Myfenaх

Ако сте жена, която може да забременее, Вие трябва да използвате ефективен метод за контрацепция с Myfenaх. Това включва периода:

- преди започване на приема на Myfenaх
- по време на цялото лечение с Myfenaх
- в продължение на 6 седмици след спиране на приема на Myfenaх.

Говорете с Вашия лекар относно най-подходящата контрацепция за Вас. Това ще зависи от Вашия конкретен случай. За предпочитане е да се приложат две форми на контрацепция, тъй като това ще намали риска от нежелана бременност. **Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако смятате, че контрацепцията Ви може да не е ефективна или ако сте забравили да вземете противозачатъчната си таблетка.**

Не можете да забременеете, ако някое от следните състояния се отнася до Вас:

- Вие сте в постменопауза, т.е. на възраст най-малко 50 години и последната Ви менструация е била преди повече от година (ако менструацията Ви е спряла, поради лечение за рак, тогава все пак има вероятност да забременеете);
- фалопиевите тръби и двата Ви яйчника са били отстранени с операция (билатерална салпинго-оофоректомия);
- матката Ви е отстранена с операция (хистеректомия);
- Яйчниците Ви вече не функционират (преждевременна яйчникова недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог);
- Вие сте родена с едно от следните редки състояния, които правят бременността невъзможна: генотип XY, синдром на Turner или агенезия на матката;
- Вие сте дете или девойка, която още няма менструация.

Контрацепция при мъже, които приемат Myfenaх

Наличните данни не показват повишен риск от малформации или аборт, ако бащата приема микофенолат. Не може обаче да се изключи напълно наличието на риск. Като предпазна мярка се препоръчва Вие и Вашата партньорка да използвате надеждна контрацепция по време на лечението и в продължение на 90 дни след като сте спрели приема на Myfenaх.

Ако планирате да ставате баща, обсъдете с Вашия лекар потенциалните рискове и алтернативи на лечение.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете в случай на бременност и алтернативните лечения, които може да предприемете, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган, ако:

- Планирате бременност.
- Пропуснали сте или смятате, че сте пропуснали менструален цикъл, или ако имате необичайно менструално кървене, или подозирате, че сте бременна.
- Правите секс, без да използвате ефективни методи за контрацепция.

Ако забременеете по време на лечението с микофенолат, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Въпреки това, продължавайте да приемате Myfenaх, докато не говорите с него.

Бременност

Микофенолат причинява много висока честота на спонтанен аборт (50 %) и на тежки вродени малформации (23-27 %) на плода. Вродените малформации, които се съобщават, включват аномалии на ушите, очите и лицето (заешка уста/небце), на развитието на пръстите, на сърцето, хранопровода (орган, който свързва гърлото със стомаха), бъбреците и нервната система (например спина бифида, където костите на гръбначния стълб не са добре развити). Вашето бебе може да бъде засегнато от един или повече от тези дефекти.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар. Той може да поиска повече от един тест, за да е сигурен, че не сте бременна преди започване на лечението.

Кърмене

Не приемайте Myfenax, ако кърмите. Това е, защото малки количества от лекарството може да преминат в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Myfenax повлиява в умерена степен способността Ви да шофирате или да работите с инструменти или машини. Ако се чувствате сънливи, с притъпени усещания или объркани, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра и недейте да шофирате или да работите с инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

Myfenax съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Myfenax

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението Ви започва и се наблюдава от лекар, който е специалист в областта на трансплантациите.

Обичайният начин на употреба е:

Трансплантация на бъбрек

Възрастни

Първата доза се дава до 72 часа след операцията за трансплантация. Препоръчителната дневна доза е 8 капсули (2 g от активното вещество), разделени в 2 отделни приема. Това означава да приемате 4 капсули сутрин и след това 4 капсули вечер.

Деца

Капсулите са подходящи само за деца, които са в състояние да преглъщат лекарства в твърда форма без риск от задавяне. Поради това лекарството трябва да се дава само в съответствие с лекарското предписание. Ако не сте сигурни за нещо, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба.

Прилаганата доза ще варира в зависимост от телесната повърхност на детето.

Лекарят на Вашето дете ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на детето (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m²”). Препоръчителната начална доза е 600 mg/m² два пъти дневно. Препоръчителната поддържаща доза остава 600 mg/m² два пъти на ден (максимална обща дневна доза 2 g). Дозата трябва да се индивидуализира въз основа на клиничната оценка на лекаря.

Трансплантация на сърце

Възрастни

Първата доза се дава до 5 дни след операцията за трансплантация. Препоръчваната дневна доза е 12 капсули (3 g от лекарственото вещество), разделени в 2 отделни приема. Това означава да приемате 6 капсули сутрин и след това 6 капсули вечер.

Деца

Капсулите са подходящи само за деца, които са в състояние да преглъщат лекарства в твърда форма без риск от задавяне. Поради това лекарството трябва да се дава само в съответствие с лекарското предписание. Ако не сте сигурни за нещо, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба.

Прилаганата доза ще варира в зависимост от телесната повърхност на детето.

Лекарят на Вашето дете ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на детето (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m²”). Препоръчителната начална доза е 600 mg/m² два пъти дневно. Дозата трябва да се индивидуализира въз основа на клиничната оценка на лекаря. Ако се понася добре, дозата може да се увеличи до 900 mg/m² два пъти дневно, ако е необходимо (максимална обща дневна доза от 3 g).

Трансплантация на черен дроб

Възрастни

Първата перорална доза Myfenax се дава най-малко 4 дни след операцията за трансплантация, когато Вие ще можете да приемате лекарства през устата. Препоръчителната дневна доза е 12 капсули (3 g от лекарственото вещество), разделени в 2 отделни приема. Това означава да вземате 6 капсули сутрин и след това 6 капсули вечер.

Деца

Капсулите са подходящи само за деца, които са в състояние да преглъщат лекарства в твърда форма без риск от задавяне. Поради това лекарството трябва да се дава само в съответствие с лекарското предписание. Ако не сте сигурни за нещо, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба.

Прилаганата доза ще варира в зависимост от телесната повърхност на детето.

Лекарят на Вашето дете ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на детето (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m²”). Препоръчителната начална доза е 600 mg/m² два пъти дневно. Дозата трябва да се индивидуализира въз основа на клиничната оценка на лекаря. Ако се понася добре, дозата може да се увеличи до 900 mg/m² два пъти дневно, ако е необходимо (максимална обща дневна доза от 3 g).

Начин и път на приложение

Преглътнете капсулите цели с чаша вода. Можете да ги приемате със или без храна. Не ги чупете, не ги размачквайте и не приемайте капсули, които са отворени или разделени.

Избягвайте контакт с праха, разсипан от увредените капсули. Ако капсулата се отвори случайно, измийте праха от кожата си със сапун и вода. Ако в очите и устата Ви влезе прах, изплакнете обилно с обикновена чиста вода.

Лечението продължава, докато се нуждаете от потискане на имунната система, за да се предотврати отхвърлянето на присадения Ви орган.

Ако сте приели повече от необходимата доза Myfenax

Важно е да не приемате твърде много капсули. Свържете се с най-близкия болничен център за спешна и неотложна медицинска помощ или лекар, за да Ви посъветват как да постъпите, ако сте погълнали повече капсули от предписаните или ако мислите, че дете е погълнало някакво количество от лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Myfenax

Ако сте пропуснали да приемете лекарството, приемете го веднага след като си спомните, след това продължете да го приемате в обичайното време.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Myfenax

Не спирайте приема на Myfenax, защото сте се почувствали по-добре. Важно е да вземате лекарството толкова дълго време, колкото Вашият лекар Ви е предписал. Спиране на лечението с Myfenax може да повиши риска от отхвърляне на трансплантирания орган. Не спирайте приема на лекарството, освен ако лекуващият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинска помощ:

- имате признаци на инфекция, като висока температура или възпалено гърло.
- имате неочаквано кръвонасядане или кръвене.
- обрив, сърбеж, уртикария, задух или затруднено дишане, свиркащи хрипове или кашлица, световъртеж, замайване, промени в нивото на съзнание, хипотония, със или без лек генерализиран сърбеж, зачервяване на кожата и подуване на лицето/гърлото (симптоми на тежка алергична реакция).
- имате черни или кървави изпражнения или ако повръщате кръв или тъмни частици, които приличат на утайка от кафе. Това може да са признаци на кръвоизлив в стомаха или червата.

Честотата на определени нежелани реакции зависи от трансплантирания орган, т.е. някои нежелани реакции може да възникнат по-често или по-рядко, в зависимост от това дали този лекарствен продукт се приема за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирано сърце или трансплантиран бъбрек от Вашето тяло. С цел яснота, всяка нежелана реакция се изброява винаги с нейната най-висока честота.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- бактериални, вирусни и/или гъбични инфекции;
- сериозна инфекция, която може да засегне цялото тяло;
- намаление броя на белите кръвни клетки, тромбоцитите или червените кръвни клетки, което може да доведе до повишен риск от инфекции, образуване на синини, кръвене, задъхване и отпадналост;
- кръвоизлив под кожата;
- повишаване на броя на белите кръвни клетки;
- повишена киселинност в организма;
- високо ниво на холестерол и/или липиди в кръвта;
- високо ниво на захар в кръвта;
- високо ниво на калий в кръвта, ниско ниво на калий, магнезий, калций и/или фосфат в кръвта;
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, подагра;
- чувство на безпокойство, нарушения на мисълта, възприятията и нивата на осъзнаване, депресия, чувство на тревожност, безсъние;

- повишена напрегнатост на мускулите, треперене, сънливост, чувство на замаяност, главоболие, мравучкане, боцкане или изтръпване;
- ускорена сърдечна дейност;
- ниско/високо кръвно налягане, разширяване на кръвоносните съдове;
- натрупване на течност в белите дробове, задух, кашлица;
- подуване на корема;
- повръщане, стомашни болки, диария, гадене;
- запек, нарушено храносмилане, изпускане на газове (флатуленция);
- намален апетит;
- промени в различни лабораторни показатели;
- възпаление на черния дроб, пожълтяване на кожата и бялото на очите;
- образувания по кожата, обрив, акне;
- мускулна слабост;
- болки в ставите;
- проблеми с бъбреците;
- кръв в урината;
- висока температура, чувство на студ, болка, отпадналост и слабост;
- задържане на течности в тялото;
- излизане на част от вътрешен орган или тъкан през слабо място в коремните мускули;
- мускулна болка, болка във врата и гърба.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- рак на кожата, не-ракови образувания на кожата;
- необичаен и прекомерен тъканен растеж;
- намаляване на броя на всички кръвни клетки
- доброкачествено увеличение на лимфните възли, възпалителни промени на кожата (псевдолимфом);
- понижено тегло;
- нарушено мислене;
- припадък;
- извращаване на вкусовите усещания;
- кръвен съсирек, който се образува във вена;
- възпаление на обвивката на коремните органи и вътрешната част на коремната стена (перитонит);
- запушване на червата;
- възпаление на дебелото черво, което причинява болки в корема или диария (понякога причинено от цитомегаловирус), язва в устата и/или на стомаха и/или дванадесетопръстника, възпаление на стомаха, хранопровода и/или устата и устните;
- оригване;
- косопад;
- неразположение;
- разрастване на венците;
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- протозойни инфекции;
- разрастване на лимфна тъкан, включително развитие на злокачествени тумори;
- недостатъчно образуване на червени кръвни клетки;
- сериозни заболявания на костния мозък;
- натрупване на лимфна течност в тялото;
- задух, кашлица, която може да се дължи на бронхиектазии (заболяване, при което дихателните пътища са необичайно разширени) или белодробна фиброза (разрастване на съединителна тъкан в белите дробове). Говорете с Вашия лекар, ако развиете упорита кашлица или задух;
- намаляване на количеството антитела в кръвта;

- силно намаляване на броя на някои бели кръвни клетки (възможните симптоми са висока температура, възпалено гърло, чести инфекции) (агранулоцитоза).

С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

- промени във вътрешната стена на тънките черва (чревна вилозна атрофия);
- сериозно възпаление на обвивката на главния и гръбначния мозък;
- сериозно възпаление на сърцето и неговите клапи;
- бактериални инфекции, които обикновено водят до сериозно нарушение на белите дробове (туберкулоза, атипична микобактериална инфекция);
- сериозно бъбречно заболяване (нефропатия, свързана с ВК вирус);
- сериозно заболяване на централната нервна система (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, свързана с JC вирус);
- намаляване на броя на някои бели кръвни клетки (неутропения);
- промяна във формата на някои бели кръвни клетки.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

При децата, особено при тези на възраст под 6 години, може да има по-голяма вероятност, отколкото при възрастните, за развитие на някои нежелани реакции, включително диария, повръщане, инфекции, намаляване на броя на червените и белите клетки в кръвта и евентуално рак на лимфната система или кожата.

Не спирайте приема на лекарството, освен ако вече сте обсъдили това с лекуващия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Myfenax

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Myfenax

- Активно вещество: микофенолат мофетил.
Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил.
- Други съставки:
Капсулно съдържимо
Прежелатинизирано царевично нишесте
Повидон К-30

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Капаче

Индигокармин (E132)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Тяло

Железен оксид, черен (E172)

Железен оксид, жълт (E172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Черното мастило съдържа: шеллак, железен оксид, черен (E172), пропиленгликол и калиев хидроксид.

Как изглежда Myfenax и какво съдържа опаковката

Твърди капсули

Тяло: светлокафяви, непрозрачни капсули с означение “250” отпечатано по дължина с черно мастило.

Капаче: светлосиньо, непрозрачно, с означение “M” отпечатано по дължина с черно мастило.

Myfenax 250 mg твърди капсули се предлагат в PVC/PVdC-алуминиеви блистери в опаковки от 100, 300 или 100 x 1 капсули и в групови опаковки, съдържащи 300 (3 опаковки от 100) капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Нидерландия

Производители

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13.

Debrecen H-4042

Унгария

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.

Mogilska 80 Str.

31-546 Krakow

Полша

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

TEVA 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

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/TTГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Myfenax 500 mg филмирани таблетки muscophenolate mofetil (микофенолат мофетил)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Myfenax и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Myfenax
3. Как да приемате Myfenax
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Myfenax
6. Съдържание на опаковката и друга информация

1. Какво представлява Myfenax и за какво се използва

Myfenax е лекарство, което се използва за потискане на имунната активност.

Активното вещество на това лекарство се нарича микофенолат мофетил.

Myfenax се използва, за да се предотврати отхвърлянето на присадените бъбреци, сърце или черен дроб при възрастни и деца. Той се прилага в комбинация с други лекарства с подобни функции (като циклоспорин и кортикостероиди).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Myfenax

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Микофенолат предизвиква вродени дефекти и смърт на плода. Ако сте жена, която би могла да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и трябва да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар.

Вашият лекар ще говори с Вас и ще Ви даде писмена информация, особено за ефектите на микофенолат върху плода. Прочетете внимателно тази информация и спазвайте указанията. Ако не разбирате напълно тези указания, моля, помолете лекаря да Ви ги обясни, преди да приемете микофенолат. Вижте също и допълнителната информация в тази точка в „Предупреждения и предпазни мерки” и „Контрацепция, бременност и кърмене”.

Не приемайте Myfenax,

- ако сте алергични към микофенолат мофетил, микофенолова киселина или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте жена, която може да забременее и не сте представили отрицателен тест за бременност преди първото предписване, тъй като микофенолат причинява вродени малформации и смърт на плода.
- ако сте бременна, планирате да забременеете или смятате че може да сте бременна.
- ако не използвате ефективна контрацепция (вижте „Контрацепция, бременност и кърмене“).

- ако кърмите.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Myfenax.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар веднага преди да започнете лечение с Myfenax:

- ако сте на възраст над 65 години, тъй като може да сте изложени на повишен риск от получаване на нежелани събития, като например някои вирусни инфекции, кървене от стомашно-чревния тракт и белодробен оток, в сравнение с по-младите пациенти.
- ако имате симптоми на някаква инфекция (напр. висока температура, възпалено гърло), неочаквано кръвонасядане и/или кървене.
- ако имате или някога сте имали проблеми с храносмилателната система, напр. стомашна язва.
- ако планирате да забременеете или ако забременеете, докато Вие или Вашият партньор приемате Myfenax.
- ако имате наследствен ензимен дефицит, като например синдром на Леш-Нихан и на Кели-Сигмилър.

Myfenax намалява защитните сили на организма. Поради това съществува повишен риск от рак на кожата. Ето защо трябва да ограничите излагането на слънчева и ултравиолетова (UV) светлина, като носите подходящо защитно облекло и използвате слънцезащитни продукти с висок защитен фактор.

Не трябва да дарявате кръв по време на лечението с Myfenax или в рамките на поне 6 седмици след прекратяване на лечението. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението с Myfenax или в рамките на поне 90 дни след прекратяване на лечението.

Деца и юноши

При децата, особено при тези на възраст под 6 години, може да има по-голяма вероятност, отколкото при възрастните, за развитие на някои нежелани реакции, включително диария, повръщане, инфекции, намаляване на броя на червените и белите клетки в кръвта и евентуално рак на лимфната система или кожата.

Таблетките са подходящи само за деца, които са в състояние да преглъщат лекарства в твърда форма без риск от задавяне. Поради това лекарството трябва да се дава само в съответствие с лекарското предписание.

Ако не сте сигурни в нещо относно лечението на Вашето дете, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба.

Други лекарства и Myfenax

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ако отговорът на някой от следните въпроси е ”да“, консултирайте се с лекуващия си лекар, преди да започнете да приемате Myfenax:

- Употребявате ли лекарства, които съдържат:
 - азатиоприн или други продукти потискащи имунната система (понякога се дават на пациентите след операция за трансплантация);
 - колестирамин (използван за лечение на пациенти с високи нива на холестерол в кръвта);
 - рифампицин (антибиотик);
 - антиациди или инхибитори на протонната помпа (използвани при проблеми с киселинността в стомаха, напр. нарушено храносмилане);
 - фосфат-свързващи лекарства (при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност за намаляване абсорбцията на фосфати);
 - антибиотици (използвани за лечение на бактериални инфекции);
 - изавуконазол (използван за лечение на гъбични инфекции);
 - телмисартан (използван за лечение на високо кръвно налягане);

- О или някакви други лекарства (включително тези, които можете да си купите без рецепта), за които лекуващият Ви лекар не знае?
- Нуждаете ли се от ваксинация (живи ваксини)? Вашият лекар трябва да Ви посъветва какво е показано за Вас?

Контрацепция, бременност и кърмене

Контрацепция при жени, приемащи Myfenax

Ако сте жена, която може да забременее, Вие трябва да използвате ефективен метод за контрацепция с Myfenax. Това включва периода:

- преди започване на приема на Myfenax
- по време на цялото лечение с Myfenax
- в продължение на 6 седмици след спиране на приема на Myfenax.

Говорете с Вашия лекар относно най-подходящата контрацепция за Вас. Това зависи от Вашия конкретен случай. За предпочитане е да се приложат две форми на контрацепция, тъй като това ще намали риска от нежелана бременност. **Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако смятате, че контрацепцията Ви може да не е ефективна или ако сте забравили да вземете противозачатъчната си таблетка**

Не можете да забременеете, ако някое от следните състояния се отнася до Вас:

- Вие сте в постменопауза, т.е. на възраст най-малко 50 години и последната Ви менструация е била преди повече от година (ако менструацията Ви е спряла поради лечение за рак, тогава все пак има вероятност да забременеете);
- фалопиевите тръби и двата Ви яйчника са били отстранени с операция (билатерална салпинго-оофоректомия);
- матката Ви е отстранена с операция (хистеректомия);
- Яйчниците Ви вече не функционират (преждевременна яйчникова недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог);
- Вие сте родена с едно от следните редки състояния, които правят бременността невъзможна: генотип XY, синдром на Turner или агенезия на матката;
- Вие сте дете или девойка, която още няма менструация.

Контрацепция при мъже, които приемат Myfenax

Наличните данни не показват повишен риск от малформации или аборт, ако бащата приема микофенолат. Не може обаче да се изключи напълно наличието на риск. Като предпазна мярка се препоръчва Вие и Вашата партньорка да използвате надеждна контрацепция по време на лечението и в продължение на 90 дни след като сте спрели приема на Myfenax.

Ако планирате да ставате баща, обсъдете с Вашия лекар потенциалните рискове и алтернативи на лечение.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете в случай на бременност и алтернативните лечения, които може да предприемете, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирания Ви орган, ако:

- Планирате бременност.
- Пропуснали сте или смятате, че сте пропуснали менструален цикъл, или ако имате необичайно менструално кървене, или подозирате, че сте бременна.
- Правите секс, без да използвате ефективни методи за контрацепция.

Ако забременеете по време на лечението с микофенолат, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар. Въпреки това, продължавайте да приемате Myfenax, докато не говорите с него.

Бременност

Микофенолат причинява много висока честота на спонтанен аборт (50 %) и на тежки вродени малформации (23-27 %) на плода. Вродените малформации, които се съобщават, включват аномалии на ушите, очите и лицето (заешка устна/небце), на развитието на пръстите, на сърцето, хранопровода (орган, който свързва гърлото със стомаха), бъбреците и нервната система (например спина бифида, където костите на гръбначния стълб не са добре развити). Вашето бебе може да бъде засегнато от един или повече от тези дефекти.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и да спазвате съветите за контрацепция на Вашия лекар. Той може да поиска повече от един тест, за да е сигурен, че не сте бременна преди започване на лечението.

Кърмене

Не приемайте Myfenax, ако кърмите. Това е, защото малки количества от лекарството може да преминат в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Myfenax повлиява в умерена степен способността Ви да шофирате или да работите с инструменти или машини. Ако се чувствате сънливи, с притъпени усещания или объркани, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра и недейте да шофирате или да работите с инструменти или машини, докато не се почувствате по-добре.

Myfenax съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на една филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Myfenax

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лечението Ви започва и се наблюдава от лекар, който е специалист в областта на трансплантациите.

Обичайният начин на употреба е:

Трансплантация на бъбрек

Възрастни

Първата доза се дава до 72 часа след операцията за трансплантация. Препоръчителната дневна доза е 4 таблетки (2 g от активното вещество), разделени в 2 отделни приема. Това означава да приемате 2 таблетки сутрин и след това 2 таблетки вечер.

Деца

Таблетките са подходящи само за деца, които са в състояние да преглъщат лекарства в твърда форма без риск от задавяне. Поради това лекарството трябва да се дава само в съответствие с лекарското предписание. Ако не сте сигурни за нещо, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба.

Прилаганата доза ще варира в зависимост от телесната повърхност на детето.

Лекарят на Вашето дете ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на детето (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m²”). Препоръчителната начална доза е 600 mg/m² два пъти дневно. Препоръчителната поддържаща доза остава 600 mg/m² два пъти на ден (максимална обща дневна доза 2 g). Дозата трябва да се индивидуализира въз основа на клиничната оценка на лекаря.

Трансплантация на сърце

Възрастни

Първата доза се дава до 5 дни след операцията за трансплантация. Препоръчителната дневна доза е 6 таблетки (3 g от лекарственото вещество), разделени в 2 отделни приема. Това означава да приемате 3 таблетки сутрин и след това 3 таблетки вечер.

Деца

Таблетките са подходящи само за деца, които са в състояние да преглъщат лекарства в твърда форма без риск от задавяне. Поради това лекарството трябва да се дава само в съответствие с лекарското предписание. Ако не сте сигурни за нещо, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба.

Прилаганата доза ще варира в зависимост от телесната повърхност на детето.

Лекарят на Вашето дете ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на детето (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m²”). Препоръчителната начална доза е 600 mg/m² два пъти дневно. Дозата трябва да се индивидуализира въз основа на клиничната оценка на лекаря. Ако се понася добре, дозата може да се увеличи до 900 mg/m² два пъти дневно, ако е необходимо (максимална обща дневна доза 3 g).

Трансплантация на черен дроб

Възрастни

Първата перорална доза Myfenax се дава най-малко 4 дни след операцията за трансплантация, когато Вие ще можете да приемате лекарства през устата. Препоръчителната дневна доза е 6 таблетки (3 g от лекарственото вещество), разделени в 2 отделни приема. Това означава да приемате 3 таблетки сутрин и след това 3 таблетки вечер.

Деца

Таблетките са подходящи само за деца, които са в състояние да преглъщат лекарства в твърда форма без риск от задавяне. Поради това лекарството трябва да се дава само в съответствие с лекарското предписание. Ако не сте сигурни за нещо, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употреба.

Прилаганата доза ще варира в зависимост от телесната повърхност на детето.

Лекарят на Вашето дете ще определи най-подходящата доза въз основа на ръста и теглото на детето (телесната повърхност, измерена в квадратни метри или „m²”). Препоръчителната начална доза е 600 mg/m² два пъти дневно. Дозата трябва да се индивидуализира въз основа на клиничната оценка на лекаря. Ако се понася добре, дозата може да се увеличи до 900 mg/m² два пъти дневно, ако е необходимо (максимална обща дневна доза от 3 g).

Начин и път на приложение

Преглътнете таблетките цели с чаша вода. Можете да го приемате със или без храна. Не ги чупете и не ги размачквайте.

Лечението продължава, докато се нуждаете от потискане на имунната система, за да се предотврати отхвърлянето на присадения Ви орган.

Ако сте приели повече от необходимата доза Myfenax

Важно е да не приемате твърде много таблетки. Свържете се с най-близкия болничен център за спешна и неотложна медицинска помощ или с лекар, за да Ви посъветват как да постъпите, ако сте погълнали повече таблетки от предписаните или ако мислите, че дете е погълнало някакво количество от лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Myfenax

Ако сте пропуснали да приемете лекарството, приемете го веднага след като си спомните, след това продължете да го приемате в обичайното време.

Не взимайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Myfenax

Не спирайте приема на Myfenax защото сте се почувствали по-добре. Важно е да приемате лекарството толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви е предписал. Спиране на лечението с Myfenax може да повиши риска от отхвърляне на трансплантирания орган. Не спирайте приема на лекарството, освен ако лекуващият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар веднага, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции – може да се нуждаете от спешно медицинска помощ:

- имате признаци на инфекция, като висока температура или възпалено гърло.
- имате неочаквано кръвонасядане или кръвене.
- обрив, сърбеж, уртикария, задух или затруднено дишане, свиркащи хрипове или кашлица, световъртеж, замайване, промени в нивото на съзнание, хипотония, със или без лек генерализиран сърбеж, зачервяване на кожата и подуване на лицето/гърлото (симптоми на тежка алергична реакция).
- имате черни или кървави изпражнения или ако повръщате кръв или тъмни частици, които приличат на утайка от кафе. Това може да са признаци на кръвоизлив в стомаха или червата.

Честотата на определени нежелани реакции зависи от трансплантирания орган, т.е. някои нежелани реакции може да възникнат по-често или по-рядко, в зависимост от това дали този лекарствен продукт се приема, за да се предотврати отхвърлянето на трансплантирано сърце или трансплантиран бъбрек от Вашето тяло. С цел яснота, всяка нежелана реакция се изброява винаги с нейната най-висока честота.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- бактериални, вирусни и/или гъбични инфекции;
- сериозна инфекция, която може да засегне цялото тяло;
- намаление броя на белите кръвни клетки, тромбоцитите или червените кръвни клетки, което може да доведе до повишен риск от инфекции, образуване на синини, кръвене, задъхване и отпадналост;
- кръвоизлив под кожата;
- повишаване на броя на белите кръвни клетки;
- повишена киселинност в организма;
- високо ниво на холестерол и/или липиди в кръвта;
- високо ниво на захар в кръвта;
- високо ниво на калий в кръвта, ниско ниво на калий, магнезий, калций и/или фосфат в кръвта;
- високо ниво на пикочна киселина в кръвта, подагра;
- чувство на безпокойство, нарушения на мисълта, възприятията и нивата на осъзнаване, депресия, чувство на тревожност, безсъние;
- повишена напрегнатост на мускулите, треперене, сънливост, чувство на замаяност, главоболие, мравучкане, боцкане или изтръпване;
- ускорена сърдечна дейност;
- ниско/високо кръвно налягане, разширяване на кръвоносните съдове;
- натрупване на течност в белите дробове, задух, кашлица;
- подуване на корема;

- повръщане, стомашни болки, диария, гадене;
- запек, нарушено храносмилане, изпускане на газове (флатуленция);
- намален апетит;
- промени в различни лабораторни показатели;
- възпаление на черния дроб, пожълтяване на кожата и бялото на очите;
- образувания по кожата, обрив, акне;
- мускулна слабост;
- болки в ставите;
- проблеми с бъбреците;
- кръв в урината;
- висока температура, чувство на студ, болка, отпадналост и слабост;
- задържане на течности в тялото;
- излизане на част от вътрешен орган или тъкан през слабо място в коремните мускули;
- мускулна болка, болка във врата и гърба.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- рак на кожата, не-ракови образувания на кожата;
- необичаен и прекомерен тъканен растеж;
- намаляване на броя на всички кръвни клетки;
- доброкачествено увеличение на лимфните възли, възпалителни промени на кожата (псевдолимфом);
- понижено телло;
- нарушено мислене;
- припадък;
- извращаване на вкусовите усещания;
- кръвен съсирек, който се образува във вена;
- възпаление на обвивката на коремните органи и вътрешната част на коремната стена (перитонит);
- запушване на червата;
- възпаление на дебелото черво, което причинява болки в корема или диария (понякога причинено от цитомегаловирус), язва в устата и/или на стомаха и/или дванадесетопръстника, възпаление на стомаха, хранопровода и/или устата и устните;
- оригване;
- косопад;
- неразположение;
- разрастване на венците;
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- протозойни инфекции;
- разрастване на лимфна тъкан, включително развитие на злокачествени тумори;
- недостатъчно образуване на червени кръвни клетки;
- сериозни заболявания на костния мозък;
- натрупване на лимфна течност в тялото;
- задух, кашлица, която може да се дължи на бронхиектазии (заболяване, при което дихателните пътища са необичайно разширени) или белодробна фиброза (разрастване на съединителна тъкан в белите дробове). Говорете с Вашия лекар, ако развиете упорита кашлица или задух;
- намаляване на количеството антитела в кръвта;
- силно намаляване на броя на някои бели кръвни клетки (възможните симптоми са висока температура, възпалено гърло, чести инфекции) (агранулоцитоза).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- промени във вътрешната стена на тънките черва (чревна вилозна атрофия);

- сериозно възпаление на обвивката на главния и гръбначния мозък;
- сериозно възпаление на сърцето и неговите клапи;
- бактериални инфекции, които обикновено водят до сериозно нарушение на белите дробове (туберкулоза, атипична микобактериална инфекция);
- сериозно бъбречно заболяване (нефропатия, свързана с ВК вирус);
- сериозно заболяване на централната нервна система (прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, свързана с JC вирус);
- намаляване на броя на някои бели кръвни клетки (неутропения);
- промяна във формата на някои бели кръвни клетки.

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

При децата, особено при тези на възраст под 6 години, може да има по-голяма вероятност, отколкото при възрастните, за развитие на някои нежелани реакции, включително диария, повръщане, инфекции, намаляване на броя на червените и белите клетки в кръвта и евентуално рак на лимфната система или кожата.

Не спирайте приема на лекарството, освен ако вече не сте обсъдили това с лекуващия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Myfenax

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Myfenax:

- Активно вещество: микофенолат мофетил.
Всяка таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил.
- Други съставки:
Ядро на таблетките
Микрокристална целулоза
Повидон К-30
Магнезиев стеарат
Кроскармелоза натрий
Обвивка на таблетките
Хипромелоза (HPMC 2910)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (PEG 400)
Талк

Индигокармин алуминиев лак (E132)
Железен оксид, черен (E172)
Железен оксид, червен (E172)

Как изглежда Myfenax и какво съдържа опаковката

Филмирани таблетки

Бледолилава, овална филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение “M500” от едната страна и гладка от другата страна.

Myfenax 500 mg филмирани таблетки се предлагат в PVC/PVdC-алуминиеви блистери в опаковки от 50, 100, 150, 50 x 1 или 100 x 1 таблетки и в групови опаковки, съдържащи 150 (3 опаковки от 50) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

Производители

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

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Полша

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката{MM/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за микофенолат мофетил, микофенолова киселина, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за анафилактични реакции от литературата и от спонтанните съобщения, включващи случаи с близка времева връзка, отшумяването им при преустановяване на приложението на лекарството и/или възобновяването им при повторно приложение на същото лекарство, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между микофенолат мофетил, микофенолова киселина и анафилактични реакции най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи микофенолат мофетил, микофенолова киселина трябва съответно да се измени.

След като прегледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения на PRAC и основанията за препоръката.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за микофенолат мофетил, микофенолова киселина CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) микофенолат мофетил, микофенолова киселина, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.