

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myclausen 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe okrągłe tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Myclausen jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznym przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Myclausen powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Dawkowanie

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: doustne podawanie produktu Myclausen należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). Myclausen w postaci tabletek powlekanych powinien być przepisywany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała jest większa niż 1,5 m², w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci (<2 lat): dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u dzieci poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli: doustne podawanie produktu Myclausen należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli: mykofenolan mofetylu dożylnie należy podawać w ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie produktu Myclausen należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie w niewydolności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd się opóźnia, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas ostrego epizodu odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki ani przerwanie podawania produktu Myclausen. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki produktu Myclausen po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie należy łamać ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie produktu Myclausen jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy.

Stosowanie produktu Myclausen jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Informacje dotyczące stosowania leku w czasie ciąży i zalecenia dotyczące antykoncepcji, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem Myclausen, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się bardziej związane z intensywnością i długością leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia

skóry na działanie promieni słonecznych i UV przez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjenci otrzymujący produkt Myclausen powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów upośledzenia czynności szpiku.

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem Myclausen, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz posocznicy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych należy wymienić związaną z wirusem BK nefropatię oraz związaną z wirusem JC postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Wymienione zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów. Lekarz powinien uwzględnić je w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

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

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo, w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia produktem Myclausen może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu lekiem Myclausen można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

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

Podawanie produktu Myclausen było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, dlatego u chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego Myclausen powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

Myclausen jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy go unikać u chorych z rzadkim wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lescha-Nyhana lub Kelleya-Seegmiller.

Nie należy podawać produktu leczniczego Myclausen jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

W związku z istotnym zmniejszeniem wartości AUC dla MPA pod wpływem podawania cholestyraminy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Myclausen i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje wtedy potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu Myclausen.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru, niż gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, mykofenolan mofetylu i acyklowir, jak też jego prolek – walacyklowir, mogą konkurować o sekrecję cewkową i w konsekwencji może dalej zwiększać się ich stężenie.

Leki zobojętniające zawierające wodorotlenki magnezu i glinu: wchłanianie mykofenolanu mofetylu jest zmniejszone, gdy podawany jest jednocześnie z lekami zobojętniającymi treść żołądkową.

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

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Myclausen i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu Myclausen.

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%.

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

Doustne leki antykoncepcyjne: Jednoczesne podanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa na farmakokinetykę ani farmakodynamikę doustnych leków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12}) na MPA. W razie równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Myclausen, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Syrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu nerki jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i CsA powodowało zmniejszoną o 30 do 50% ekspozycję na MPA w porównaniu do pacjentów

otrzymujących syrolimus w skojarzeniu z podobnymi dawkami mykofenolanu mofetylu (patrz również punkt 4.4).

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

Trimetoprim/sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Myclausen.

Cyprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym: obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę trwania antybiotykoterapii i ustępował w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania produktu Myclausen, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

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

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecidu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotnie zwiększoną wartość AUC dla MPAG. Inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu, mogą zatem konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu lub stężenia wspomnianego leku wydzielanego drogą sekrecji cewkowej.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Terapia produktem Myclausen powinna być rozpoczynana po otrzymaniu negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Myclausen, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po odstawieniu leku powinna być stosowana skuteczna antykoncepcja (patrz punkt 4.5). Pacjentka powinna zostać poinformowana o potrzebie zgłoszenia się do lekarza, w przypadku zauważenia objawów ciąży.

Stosowanie produktu Myclausen nie jest wskazane w okresie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy nie jest możliwy inny rodzaj terapii. Myclausen może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści ze stosowania leku przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania mykofenolanu mofetylu u kobiet

w ciąży. U dzieci pacjentek przyjmujących Myclausen w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w czasie ciąży, zgłaszano jednak przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo uformowane ucho zewnętrzne/środkowe lub jego brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących mykofenolan mofetylu. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały reprodukcyjną toksyczność leku (patrz punkt 5.3).

Zostało wykazane, że mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic karmiących szczurów. Nie ma danych dotyczących przenikania leku do pokarmu kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu Myclausen jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Właściwości farmakodynamiczne i obserwowane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo istnienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych:

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory:

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, jest zwiększone ryzyko chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych co najmniej 1 rok. Raka skóry innego niż czerniak rozpoznano u 3,6% chorych, inne nowotwory u 1,1% chorych. Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok, lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po transplantacji jest zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano mykofenolan mofetylu doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, typ i częstość działań niepożądanych leku były w zasadzie podobne do obserwowanych u dorosłych przyjmujących 1 g produktu Myclausen dwa razy na dobę. Następujące działania niepożądane związane z leczeniem były jednak częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

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

Inne działania niepożądane leku:

W tabeli poniżej zebrane są działania niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u $\geq 1/10$ lub u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

Działania niepożądane prawdopodobnie związane z podaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami.

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana częstość (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Klasyfikacja układowo-narządowa		Działania niepożądane
Infekcje i infestacje	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe, niespecyficzne (cysty, polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jadalowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Przyspieszenie czynności serca

Klasyfikacja układowo-narządowa		Działania niepożądane
Zaburzenia naczyń	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, kaszel
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby leczonych było (odpowiednio) 501 chorych (2 g mykofenolanu mofetylu na dobę), 289 (3 g mykofenolanu mofetylu na dobę) oraz 277 chorych (2 g i.v. lub 3 g doustnie na dobę mykofenolanu mofetylu).

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu po wprowadzeniu leku na rynek zbliżone są do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy:

przerost dziąseł ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie okrężnicy w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV ($\geq 1/100$ do $> 1/10$), zapalenie trzustki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofia kosmków jelitowych.

Zaburzenia związane z immunosupresją:

ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również mykofenolanem mofetylu, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej z wirusem JC. Ze względu na doniesienia o agranulocytozie ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie chorych leczonych produktem Myclausen (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również

przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas leczenia mykofenolanem mofetylu, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

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

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

Nadwrażliwość: zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Wrodzone zaburzenia: szczegółowe informacje, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

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

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie było zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono zdarzenia niepożądane, były one zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA06

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie jest całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego

odrzućcia przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC), dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

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

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie jest farmakologicznie aktywny.

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

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

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

Zaburzenie czynności nerek:

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

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej:

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

Zaburzenie czynności wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miększu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju choroby. Jednak

choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wywierać inne działanie.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali Myclausen w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

Pacjenci w wieku podeszłym (≥65 lat):

Farmakokinetyka mykofenolanu mofetylu nie była formalnie oceniana u osób w wieku podeszłym.

Doustne leki antykoncepcyjne:

Farmakokinetyka doustnych leków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu pozostaje niezmienną (patrz również punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony lek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców u szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg•kg⁻¹•dobę⁻¹. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg•kg⁻¹•dobę⁻¹ powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowa) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność oraz rozrodczość matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dobę}^{-1}$ (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dobę}^{-1}$ (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Zobacz także punkt 4.6.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K-30)

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3000

Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/aluminium

1 opakowanie zawiera 50 tabletek (w blisterach po 10 sztuk)

1 opakowanie zawiera 150 tabletek (w blisterach po 10 sztuk)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, tabletki powlekane 500 mg leku Myclausen nie powinny być rozgryzane.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG

Stubenrauchstrasse 33, 14167

Berlin, Niemcy

tel.: 0049 (0)30 744 60 12

faks: 0049 (0)30 744 60 41

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/647/001-002

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

7 październik 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myclausen 250 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, twarde.

Podłużne, białe kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Myclausen jest stosowany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Myclausen powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: doustne podawanie produktu Myclausen należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). Myclausen w postaci kapsułek powinien być przepisywany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała jest większa niż 1,25 m². Pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi od 1,25 do 1,5 m² można przepisywać Myclausen kapsułki w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjentom o powierzchni ciała większej niż 1,5 m² można przepisywać Myclausen w postaci kapsułek w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci (<2 lat): dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u dzieci poniżej 2 lat. Dane są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli: doustne podawanie produktu Myclausen należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież (do 18 roku życia): brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli: mykofenolan mofetylu dożylnie należy podawać w ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie produktu Myclausen należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież (do 18 roku życia): brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie w niewydolności nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerek z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd się opóźnia, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas ostrego epizodu odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki ani przerwanie podawania produktu Myclausen. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki produktu Myclausen po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Kapsułek nie należy łamać ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie produktu Myclausen jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu lub kwas mykofenolowy.

Stosowanie produktu Myclausen jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Pacjenci otrzymujący produkt Myclausen powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów upośledzenia czynności szpiku.

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem Myclausen, stwierdzono zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz posocznicy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych należy wymienić związaną z wirusem BK nefropatię oraz związaną z wirusem JC postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Wymienione zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów. Lekarz powinien uwzględnić je w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

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

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo, w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Redukcja dawki lub przerwanie leczenia produktem Myclausen może doprowadzić do ustąpienia PRCA. Zmiany w leczeniu lekiem Myclausen można wprowadzać tylko zachowując właściwą opiekę nad biorcami, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

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

Podawanie produktu Myclausen było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, dlatego u chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego Myclausen powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

Myclausen jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy go unikać u chorych z rzadkim wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lescha-Nyhana lub Kelleya-Seegmillera.

Nie należy podawać produktu leczniczego Myclausen jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

W związku z istotnym zmniejszeniem wartości AUC dla MPA pod wpływem podawania cholestyraminy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Myclausen i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje wtedy potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu Myclausen.

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru niż gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, mykofenolan mofetylu i acyklowir, jak też jego prolek – walacyklowir, mogą konkurować o sekrecję cewkową i w konsekwencji może dalej zwiększać się ich stężenie.

Leki zobojętniające zawierające wodorotlenki magnezu i glinu: wchłanianie mykofenolanu mofetylu jest zmniejszone, gdy podawany jest jednocześnie z lekami zobojętniającymi treść żołądkową.

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

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Myclausen i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu Myclausen.

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%.

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

Doustne leki antykoncepcyjne: Jednoczesne podanie leku Myclausen nie wpływa na farmakokinetykę ani farmakodynamikę doustnych leków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12}) na MPA. W razie równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Myclausen, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Syrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu nerki jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i CsA powodowało zmniejszoną o 30 do 50% ekspozycję na MPA w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus w skojarzeniu z podobnymi dawkami mykofenolanu mofetylu (patrz również punkt 4.4).

Sewelamer: w przypadku jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12} MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono

żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Mimo to, zaleca się podawanie produktu Myclausen przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprim/sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Myclausen.

Cyprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym: obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę trwania antybiotykoterapii i ustępował w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania produktu Myclausen, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

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

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecidu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotnie zwiększoną wartość AUC dla MPAG. Inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu cewkowemu, mogą zatem konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu lub stężenia wspomnianego leku wydzielanego drogą sekrecji cewkowej.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Terapia produktem Myclausen powinna być rozpoczynana po otrzymaniu negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Myclausen, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po odstawieniu leku powinna być stosowana skuteczna antykoncepcja (patrz punkt 4.5). Pacjentka powinna zostać poinformowana o potrzebie zgłoszenia się do lekarza, w przypadku zauważenia objawów ciąży.

Stosowanie produktu Myclausen nie jest wskazane w okresie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy nie jest możliwy inny rodzaj terapii. Myclausen może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści ze stosowania leku przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania mykofenolanu mofetylu u kobiet w ciąży. U dzieci pacjentek przyjmujących Myclausen w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w czasie ciąży, zgłaszano jednak przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo uformowane ucho zewnętrzne/środkowe lub jego brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących mykofenolan mofetylu. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały reprodukcyjną toksyczność leku (patrz punkt 5.3).

Zostało wykazane, że mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic karmiących szczurów. Nie ma danych dotyczących przenikania leku do pokarmu kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu Myclausen jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Właściwości farmakodynamiczne i obserwowane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo istnienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych:

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory:

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, jest zwiększone ryzyko chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych co najmniej 1 rok. Raka skóry innego niż czerniak rozpoznano u 3,6% chorych, inne nowotwory u 1,1% chorych. Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli co najmniej 1 rok, lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po transplantacji jest zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano mykofenolan mofetylu doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, typ i częstość działań niepożądanych leku były w zasadzie podobne do obserwowanych u dorosłych przyjmujących 1 g produktu Myclausen dwa razy na dobę. Następujące działania niepożądane związane z leczeniem były jednak częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość, zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

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

Inne działania niepożądane leku:

W tabeli poniżej zebrane są działania niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u $\geq 1/10$ lub u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

Działania niepożądane prawdopodobnie związane z podaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami.

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane zostały uporządkowane w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana częstość (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości przebiegu.

Klasyfikacja układowo-narządowa		Działania niepożądane
Infekcje i infestacje	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe, niespecyficzne (cysty, polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jadalowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Przyspieszenie czynności serca

Klasyfikacja układowo-narządowa		Działania niepożądane
Zaburzenia naczyń	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, kaszel
Zaburzenia przewodu pokarmowego	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczka, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, se rca l ub wątroby leczonych było (odpowiednio) 501 chorych (2 g mykofenolanu mofetylu na dobę), 289 (3 g mykofenolanu mofetylu na dobę) oraz 277 chorych (2 g i.v. lub 3 g doustnie na dobę mykofenolanu mofetylu).

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek:

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu po wprowadzeniu leku na rynek zbliżone są do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy:

przerost dziąseł ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie okrężnicy w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV ($\geq 1/100$ do $> 1/10$), zapalenie trzustki ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofia kosmków jelitowych.

Zaburzenia związane z immunosupresją:

ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również mykofenolanem mofetylu, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii związanej z wirusem JC. Ze względu na doniesienia o agranulocytozie ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie chorych leczonych produktem Myclausen (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również

przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas leczenia mykofenolanem mofetylu, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

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

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

Nadwrażliwość: zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Wrodzone zaburzenia: szczegółowe informacje, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

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

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych oraz z doświadczeń po wprowadzeniu leku na rynek otrzymano zgłoszenia przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie było zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono zdarzenia niepożądane, były one zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA06

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie jest całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego

odrzućcia przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu, mierzona wartością pola pod krzywą (AUC), dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

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

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie jest farmakologicznie aktywny.

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

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

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

Zaburzenie czynności nerek:

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

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej:

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

Zaburzenie czynności wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju choroby. Jednak

choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wywierać inne działanie.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m² mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali Myclausen w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

Pacjenci w wieku podeszłym (≥65 lat):

Farmakokinetyka mykofenolanu mofetylu nie była formalnie oceniana u osób w wieku podeszłym.

Doustne leki antykoncepcyjne:

Farmakokinetyka doustnych leków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu pozostaje niezmienną (patrz również punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony lek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców u szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg•kg⁻¹•dobę⁻¹. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg•kg⁻¹•dobę⁻¹ powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowa) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność oraz rozrodczość matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dobę}^{-1}$ (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dobę}^{-1}$ (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Zobacz także punkt 4.6.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Wstępnie żelowana skrobia (kukurydziana)

Kroskarmeloza sodowa

Prowidon (K 30)

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/aluminium

zawierające 10 kapsułek

Opakowania zawierają po 100 i 300 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, kapsułki leku Myclausen nie powinny być otwierane ani rozgryzane.

Unikać wdychania lub bezpośredniego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi proszku znajdującego się w kapsułkach Myclausen. Jeżeli jednak dojdzie do kontaktu, dokładnie umyć wodą z mydłem; płukać oczy czystą wodą.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG
Stubenrauchstrasse 33, 14167
Berlin, Niemcy
tel.: 0049 (0)30 744 60 12
faks: 0049 (0)30 744 60 41

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNYI ZA ZWOLNIENIE SERII

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlin
Niemcy

Cemellog-BRS Ltd.
Vasút u. 13
2040 Budaörs
Węgry

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego punkt 4.2)

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego (Pharmacovigilance system)

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, jak przedstawiono w Module 1.8.1. wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jest wprowadzony i funkcjonuje przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSURs)

Plan składania PSUR powinien być dostosowany do planu składania PSUR dla produktu leczniczego referencyjnego.

.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Myclausen 500 mg tabletki powlekane
Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

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

50 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zachować ostrożność dotycząc tabletek powlekanych Myclausen.
Nie rozgniatać tabletek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Niezużyty lek lub jego resztki należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG
Stubenrauchstrasse 33
14167 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/647/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Myclausen 500 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Myclausen 500 mg tabletki powlekane
Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

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

150 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zachować ostrożność dotycząc tabletek powlekanych Myclausen Nie rozgryzać tabletek.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Niezużyty lek lub jego resztki należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG
Stubenrauchstrasse 33
14167 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/647/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Myclausen 500 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myclausen 500 mg tabletki powlekane
Mykofenolan mofetylu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (PUDEŁKO TEKTUROWE)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Myclausen 250 mg kapsułki, twarde
Mykofenolan mofetylu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

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

100 kapsułek twardych
300 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zachować ostrożność dotykając kapsułek Myclausen.
Nie otwierać ani nie rozgniatać kapsułek, nie wdychać proszku, znajdującego się wewnątrz kapsułek i nie pozwolić, aby miał on kontakt ze skórą.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

Niezużyty lek lub jego resztki należy usuwać zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG
Stubenrauchstrasse 33
14167 Berlin
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Myclausen 250 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myclausen 250 mg kapsułki, twarde
Mykofenolan mofetylu

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Myclausen 500 mg tabletki powlekane mykofenolan mofetylu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Myclausen i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Myclausen
3. Jak stosować lek Myclausen
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Myclausen
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK MYCLAUSEN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Myclausen to lek stosowany w celu osłabienia działania układu immunologicznego. Substancją czynną leku Myclausen jest mykofenolan mofetylu.

Myclausen jest stosowany w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Lek jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami o podobnym działaniu (np. cyklosporyna i kortykosteroidy).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU MYCLAUSEN

Kiedy nie stosować leku Myclausen

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku Myclausen;
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Myclausen

Należy uważnie monitorować pacjentów przyjmujących lek Myclausen.

Należy natychmiast poinformować lekarza:

- gdy występują jakiegokolwiek objawy zakażenia (np. gorączka, ból gardła), siniaki lub krwawienie z niewiadomej przyczyny
- gdy obecnie występują lub kiedykolwiek u pacjenta występowały problemy dotyczące przewodu pokarmowego, na przykład choroba wrzodowa żołądka

- gdy pacjentka planuje ciążę lub jeśli pacjentka zaszła w ciążę podczas przyjmowania leku Myclausen.

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

Należy unikać stosowania leku Myclausen u pacjentów z rzadkim dziedzicznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HGPRT) (enzymu zapobiegającego powstawaniu stanów, takich jak dna moczanowa).

Stosowanie u dzieci

Dzieci (w wieku poniżej 2 lat)

Stosowanie leku Myclausen nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat)

Brak dostępnych danych, aby zalecić stosowanie leku Myclausen u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca lub wątroby.

Stosowanie leku Myclausen z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent stosuje :

- azatioprynę lub inne leki immunosupresyjne (leki, które czasami otrzymują pacjenci po zabiegu transplantacji)
- cholestyraminę (zazwyczaj stosowana u pacjentów, którzy mają duże stężenie cholesterolu we krwi)
- ryfampicynę (antybiotyk)
- leki zobojętniające sok żołądkowy
- leki wiążące fosforany (stosowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów)
- szczepionki (żywe szczepionki).

Stosowanie leku Myclausen z jedzeniem i piciem

Przyjmowanie pożywienia i napojów nie ma wpływu na leczenie lekiem Myclausen.

Ciąża i karmienie piersią

Przyjmowanie leku Myclausen podczas ciąży może prowadzić do samoistnego poronienia lub do uszkodzenia u nienarodzonego dziecka (np. nieprawidłowego rozwoju uszu)

Jeśli pacjentka planuje ciążę, powinna przedyskutować z lekarzem wybór alternatywnych leków aby jak najlepiej zapobiec odrzucaniu przeszczepionego narządu. W niektórych sytuacjach, pacjentka oraz lekarz mogą zdecydować, że korzyści zdrowotne z przyjmowania leku Myclausen są ważniejsze niż potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka zaszła w ciążę podczas przyjmowania leku Myclausen, nie powinna przerywać jego stosowania, ale niezwłocznie poinformować lekarza o ciąży.

Nie wolno stosować leku Myclausen:

- podczas karmienia piersią

- w czasie ciąży (chyba, że lekarz zdecyduje inaczej)

Należy natychmiast poinformować lekarza:

- gdy pacjentka podejrzewa, że jest w ciąży
- gdy pacjentka karmi piersią
- jeśli pacjentka planuje założyć rodzinę w najbliższej przyszłości

Należy zawsze stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży:

- przed rozpoczęciem stosowania leku Myclausen
- podczas całego czasu terapii lekiem Myclausen
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku Myclausen

Należy porozmawiać z lekarzem o wyborze najbardziej odpowiedniej metody zapobiegania ciąży w zależności od indywidualnej sytuacji.

Pacjentki w okresie rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego PRZED rozpoczęciem terapii lekiem Myclausen.

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli spełnia jakiegokolwiek z poniższych kryteriów:

- pacjentka jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. skończyła więcej niż 50 lat, a od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie zatrzymało się z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę).
- jeśli pacjentka przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków).
- jeśli pacjentka przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia).
- jeśli pacjentka ma przedwczesną niewydolność jajników, potwierdzoną przez specjalistę ginekologa.
- jeśli u pacjentki zdiagnozowano jedno z następujących rzadkich zaburzeń wrodzonych, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy.
- pacjentka jest dzieckiem/ nastolatką, która nie rozpoczęła jeszcze miesiączkowania.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie stwierdzono, by lek Myclausen zaburzał zdolność do prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK MYCLAUSEN

Leczenie lekiem Myclausen powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Lek Myclausen należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowana dawka leku Myclausen to:

Przeszczepienie nerki

Dorośli

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

U pacjentów po przeszczepie nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek poza okresem bezpośrednio po przeszczepie, zalecana dawka dobową nie powinna przekraczać 1 g dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat)

Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od powierzchni ciała (wzrost i masa ciała). Zalecana dawka leku wynosi 600 mg na m² dwa razy na dobę.

Przeszczepienie serca

Dorośli

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

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

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

Metoda i droga podawania

Należy połykać tabletki w całości, popijając szklanką wody. Tabletek nie należy łamać ani zgniatać.

Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo pacjent będzie wymagał immunosupresji, by zapobiec odrzuceniu przeszczepionego narządu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Myclausen

Ważne, aby nie zażyć zbyt wielu tabletek.

W razie przyjęcia większej liczby tabletek, niż zalecana przez lekarza, lub przypadkowego przyjęcia leku przez inną osobę, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Myclausen

Jeśli pacjent zapomniał zażyć lek o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę tak szybko, jak to możliwe, a potem należy przyjmować lek według zaleceń.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Myclausen

Nie należy przerywać stosowania leku Myclausen, nawet jeśli pacjent poczuje się lepiej. Przerwanie leczenia lekiem Myclausen może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia bez porozumienia z lekarzem.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Myclausen może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych i (lub) czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. W celu monitorowania wszelkich zmian liczby komórek krwi oraz zmian stężenia różnych substancji przenoszonych przez krew, takich jak: cukier, tłuszcze, cholesterol, lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi. U dzieci mogą wystąpić, bardziej prawdopodobne niż u dorosłych, następujące działania niepożądane: biegunka, zakażenia, zmniejszona liczba krwinek białych oraz zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi.

Lek Myclausen osłabia mechanizmy odpornościowe organizmu, by zatrzymać odrzucanie przeszczepionej nerki, serca lub wątroby, dlatego organizm nie będzie zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Pacjenci otrzymujący Myclausen częściej mogą zapadać na choroby infekcyjne, takie jak zakażenia mózgu, skóry, jamy ustnej, żołądka i jelit, płuc i dróg moczowych. U bardzo małej liczby pacjentów leczonych lekiem Myclausen pojawiły się nowotwory tkanki limfoidalnej i skóry, co może się zdarzyć u pacjentów przyjmujących tego typu lek.

Do ogólnoustrojowych działań niepożądanych należą: reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy), gorączka, senność, zaburzenia snu, bóle (takie jak: brzucha, w klatce piersiowej, stawowe lub mięśniowe, ból przy oddawaniu moczu), bóle głowy, objawy grypopodobne, obrzęki.

Bardzo częste działania niepożądane występujące u więcej niż 1 pacjenta na 10

- Biegunka, wymioty, mdłości
- Zmniejszenie liczby różnych rodzajów komórek krwi w stosunku do wartości prawidłowych, co może zwiększać ryzyko zakażeń, powstawania siniaków, krwawienia, zadyszki i osłabienia
- Zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe układu pokarmowego i moczowego, opryszczka i półpasiec.

Częste działania niepożądane występujące u 1 do 10 pacjentów na 100

- Zmiany różnych parametrów laboratoryjnych, takie jak wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zmiany parametrów czynności nerek, takich jak stężenie kreatyniny, potasu, zmiany poziomu cukru, lipidów, cholesterolu, fosforanów, magnezu, wapnia i kwasu moczowego we krwi
- Zaburzenia czynności nerek z podwyższeniem stężenia mocznika
- Zaburzenia w obrębie układu pokarmowego, takie jak zaparcie, niestrawność, wzdęcia, odbijanie się, zapalenie jamy ustnej, przełyku, błony śluzowej żołądka, jelita, wątroby lub trzustki i krwawienia z przewodu pokarmowego
- Drgawki, zwiększone napięcie mięśni, drżenie i osłabienie siły mięśni, ból stawów.
- Bezsenność, zawroty głowy i bóle głowy, mrowienie lub drętwienie, zaburzenia czucia smaku, utrata łaknienia, utrata masy ciała
- Stan zapalny i zakażenia układu oddechowego i pokarmowego, ból gardła, zapalenie zatok obocznych nosa, katar i świąd nosa
- Rak skóry lub nienowotworowy rozrost skóry, zakażenia grzybicze skóry i pochwy
- Zmiany wartości ciśnienia tętniczego krwi, szybsze bicie serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych
- Zatrzymanie płynów w organizmie, gorączka, dyskomfort, letarg i osłabienie
- Zapalenie wątroby (objawiające się ciemnym zabarwieniem moczu), zażółcenie skóry i białkówki oczu
- Nietypowe zasinienie lub krwawienie, w tym wymioty krwawe lub obecność krwi w kale.

Niezbyt częste działania niepożądane występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000

- Rozrost tkanki limfatycznej, w tym guzy złośliwe
- Stan zapalny lub zakażenia serca i zastawek serca oraz błony pokrywającej mózg i rdzeń kręgowy.

Inne zgłaszane działania niepożądane, których częstość nie została określona

- Reakcje nadwrażliwości (alergiczne)
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków były śmiertelne.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK MYCLAUSEN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować tabletek po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE**Co zawiera lek Myclausen**

Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
Każda tabletką zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

Inne składniki leku to:

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K-30)

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3000

Talk

Jak wygląda lek Myclausen i co zawiera opakowanie

Białe okrągłe tabletki powlekane.

Lek Myclausen 500 mg tabletki powlekane jest dostępny w blistrach z PVC/aluminium w opakowaniach 50 lub 150 tabletek w tekturowym pudełku.

Podmiot odpowiedzialny

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG
Stubenrauchstrasse 33
14167 Berlin

Niemcy

Wytwórca

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlin
Niemcy

Cemelog-BRS Ltd.
Vasút u. 13
2040 Budaörs
Węgry

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

België/Belgique/Belgien

Navamedic ASA, Fornebuveien 42-44,
1325 Lysaker
Noorwegen/Norvège/Norwegen
Tél/Tel: +47 67 11 25 40

България

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Германия
Тел: +49(0)3074460-12

Česká republika

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Německo
Tel: +49(0)3074460-12

Danmark

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal,
Sverige
Tlf: +46 31 335 11 90

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Wallenroder Str. 8-10, 13435 Berlin
Tel: +49(0)3071094-4200

Eesti

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-12

Ελλάδα

a VIPharma International A.E.
Δημ. Γούναρη 96 & Κηφισίας
GR-151 25 Μαρούσι
Τηλ: + 30 210-6194170

España

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-12

Luxembourg/Luxemburg

Navamedic ASA, Fornebuveien 42-44,
1325 Lysaker
Norvège/Norwegen
Tél/Tel: +47 67 11 25 40

Magyarország

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Németország
Tel: +49(0)3074460-12

Malta

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Il-Germanja
Tel: +49(0)3074460-12

Nederland

Navamedic ASA, Fornebuveien 42-44,
1325 Lysaker
Noorwegen
Tel: +47 67 11 25 40

Norge

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal,
Sverige
Tlf: +46 31 335 11 90

Österreich

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-12

Polska

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-12

Portugal

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-12

France

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-12

Ireland

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Germany
Tel: +49(0)3074460-12

Ísland

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal,
Svíþjóð
Sími: +46 31 335 11 90

Italia

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Germania
Tel: +49(0)3074460-12

Κύπρος

Isangen Pharma Cyprus Ltd
Λεωφ. Σπύρου Κυπριανού 83
Λάρνακα CY 6051
Τηλ. +357-24-638833

Latvija

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-12

Lietuva

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-12

România

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Germania
Tel: +49(0)3074460-12

Slovenija

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-12

Slovenská republika

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-12

Suomi/Finland

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal,
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 31 335 11 90

Sverige

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal
Tel: +46 31 335 11 90

United Kingdom

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Germany
Tel: +49(0)3074460-12

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Myclausen 250 mg kapsulki, twarde mykofenolan mofetylu

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Myclausen i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Myclausen
3. Jak stosować lek Myclausen
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Myclausen
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK MYCLAUSEN I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Myclausen to lek stosowany w celu osłabienia działania układu immunologicznego. Substancją czynną leku Myclausen jest mykofenolan mofetylu.

Myclausen jest stosowany w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Lek jest stosowany w skojarzeniu z innymi lekami o podobnym działaniu (np. cyklosporyna i kortykosteroidy).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU MYCLAUSEN

Kiedy nie stosować leku Myclausen

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników leku Myclausen;
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Myclausen

Należy natychmiast poinformować lekarza:

- gdy występują jakiegokolwiek objawy zakażenia (np. gorączka, ból gardła), siniaki lub krwawienie z niewiadomej przyczyny
- gdy obecnie występują lub kiedykolwiek u pacjenta występowały problemy dotyczące przewodu pokarmowego, na przykład choroba wrzodowa żołądka
- gdy pacjentka planuje ciążę lub jeśli pacjentka zaszła w ciążę podczas przyjmowania leku Myclausen.

Lek Myclausen osłabia mechanizmy obronne organizmu. Z tego powodu zwiększone jest ryzyko wystąpienia raka skóry. Dlatego należy ograniczyć narażenie skóry na działanie promieni słonecznych

i promieni UV, nosząc odpowiednią odzież ochronną i stosując filtry słoneczne o wysokim wskaźniku ochrony.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Przeszczepienie serca i wątroby

Brak dostępnych danych, aby zalecić stosowanie leku Myclausen u dzieci i młodzieży do 18 roku życia po przeszczepieniu serca lub wątroby.

Przeszczepienie nerki

Lek Myclausen nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 2 roku życia, które poddano przeszczepieniu nerek.

Stosowanie leku Myclausen z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które są dostępne bez recepty.

Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent stosuje:

- azatioprynę lub inne leki immunosupresyjne (leki, które czasami otrzymują pacjenci po zabiegu transplantacji)
- cholestyraminę (zazwyczaj stosowana u pacjentów, którzy mają duże stężenie cholesterolu we krwi)
- ryfampicynę (antybiotyk)
- leki zubożniające sok żołądkowy
- leki wiążące fosforany (stosowane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów)
- szczepionki (żywe szczepionki).

Stosowanie leku Myclausen z jedzeniem i piciem

Przyjmowanie pożywienia i napojów nie ma wpływu na leczenie lekiem Myclausen.

Ciąża i karmienie piersią

Przyjmowanie leku Myclausen podczas ciąży może prowadzić do samoistnego poronienia lub do uszkodzenia u nienarodzonego dziecka (np. nieprawidłowego rozwoju uszu)

Jeśli pacjentka planuje ciążę, powinna przedyskutować z lekarzem wybór alternatywnych leków, aby jak najlepiej zapobiec odrzucaniu przeszczepionego narządu. W niektórych sytuacjach, pacjentka oraz lekarz mogą zdecydować, że korzyści zdrowotne z przyjmowania leku Myclausen są ważniejsze niż potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka zaszła w ciążę podczas przyjmowania leku Myclausen, nie powinna przerywać jego stosowania, ale niezwłocznie poinformować lekarza o ciąży.

Nie wolno stosować leku Myclausen:

- podczas karmienia piersią
- w czasie ciąży (chyba, że lekarz zdecyduje inaczej)

Należy natychmiast poinformować lekarza:

- gdy pacjentka podejrzewa, że jest w ciąży
- gdy pacjentka karmi piersią
- jeśli pacjentka planuje założyć rodzinę w najbliższej przyszłości

Należy zawsze stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży:

- przed rozpoczęciem stosowania leku Myclausen
- podczas całego czasu terapii lekiem Myclausen
- przez 6 tygodni po zakończeniu przyjmowania leku Myclausen

Należy porozmawiać z lekarzem o wyborze najbardziej odpowiedniej metody zapobiegania ciąży w zależności od indywidualnej sytuacji.

Pacjentki w okresie rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego PRZED rozpoczęciem terapii lekiem Myclausen.

Pacjentka nie jest zdolna do zajścia w ciążę, jeśli spełnia jakiegokolwiek z poniższych kryteriów:

- pacjentka jest w okresie pomenopauzalnym, tzn. skończyła więcej niż 50 lat, a od ponad roku nie miesiączkuje (jeśli miesiączkowanie zatrzymało się z powodu leczenia nowotworu, ciągle istnieje możliwość zajścia w ciążę).
- jeśli pacjentka przeszła operację usunięcia jajowodów i obydwu jajników (obustronna resekcja przydatków).
- jeśli pacjentka przeszła operację wycięcia macicy (histerektomia).
- jeśli pacjentka ma przedwczesną niewydolność jajników, potwierdzoną przez specjalistę ginekologa.
- jeśli u pacjentki zdiagnozowano jedno z następujących rzadkich zaburzeń wrodzonych, które skutkują niepłodnością: genotyp XY, zespół Turnera lub niewykształcenie macicy.
- pacjentka jest dzieckiem/ nastolatką, która nie rozpoczęła jeszcze miesiączkowania.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie stwierdzono, by lek Myclausen zaburzał zdolność do prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

3. JAK STOSOWAĆ LEK MYCLAUSEN

Leczenie lekiem Myclausen powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy doświadczonych w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

Lek Myclausen należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Zazwyczaj stosowana dawka leku Myclausen to:

Przeszczepienie nerki

Dorośli

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

U pacjentów po przeszczepie nerek z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek poza okresem bezpośrednio po przeszczepie, zalecana dawka dobową nie powinna przekraczać 1 g dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat)

Dawka leku może być różna w zależności od wielkości dziecka. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę leku w zależności od powierzchni ciała (wzrost i masa ciała). Zalecana dawka leku wynosi 600 mg na m² dwa razy na dobę.

Przeszczepienie serca

Dorośli

Pierwsza dawka leku powinna być podana w ciągu 5 dni po zabiegu transplantacji. Zalecaną dawką dobową jest 12 kapsułek (3 g substancji czynnej) przyjmowane w dwóch oddzielnych dawkach. To oznacza, że należy przyjmować 6 kapsułek rano i 6 kapsułek wieczorem.

Przeszczepienie wątroby

Dorośli

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

Metoda i droga podawania

Należy połykać kapsułki w całości, popijając szklanką wody. Kapsułek nie należy łamać ani zgniatać, i nie należy przyjmować kapsułek otwartych lub pękniętych. Unikać kontaktu z proszkiem, wysypującym się z uszkodzonej kapsułki. Jeżeli kapsułka otworzy się przypadkowo, należy zmyć proszek ze skóry, używając wody z mydłem. Jeżeli proszek dostanie się do oczu lub jamy ustnej, należy wypłukać je dużą ilością czystej, świeżej wody.

Leczenie będzie kontynuowane tak długo, jak długo pacjent będzie wymagał immunosupresji, by zapobiec odrzuceniu przeszczepionego narządu.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Myclausen

Ważne, aby nie zażyć zbyt wielu kapsułek.

W razie przyjęcia większej liczby kapsułek, niż zalecana przez lekarza, lub przypadkowego przyjęcia leku przez inną osobę, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala.

Pominięcie zastosowania leku Myclausen

Jeśli pacjent zapomniał zażyć lek o czasie, należy przyjąć kolejną dawkę tak szybko, jak to możliwe, a potem należy przyjmować lek według zaleceń.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Myclausen

Nie należy przerywać stosowania leku Myclausen, nawet jeśli pacjent poczuje się lepiej. Przerwanie leczenia lekiem Myclausen może zwiększyć prawdopodobieństwo odrzucenia przeszczepionego narządu. Nie należy przerywać leczenia bez porozumienia z lekarzem.

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Myclausen może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Do najczęściej spotykanych zaburzeń należą: biegunka, zmniejszenie liczby białych i (lub)

czerwonych krwinek we krwi, zakażenia i wymioty. W celu monitorowania wszelkich zmian liczby komórek krwi oraz zmian stężenia różnych substancji przenoszonych przez krew, takich jak: cukier, tłuszcze, cholesterol, lekarz będzie regularnie zlecał wykonanie badania krwi.

Lek Myclausen osłabia mechanizmy odpornościowe organizmu, by zatrzymać odrzucanie przeszczepionej nerki, serca lub wątroby, dlatego organizm nie będzie zwalczał zakażeń tak skutecznie, jak zwykle. Pacjenci otrzymujący Myclausen częściej mogą zapadać na choroby infekcyjne.

Bardzo częste działania niepożądane występujące u więcej niż 1 pacjenta na 10

- Biegunka, wymioty, mdłości
- Zmniejszenie liczby różnych rodzajów komórek krwi w stosunku do wartości prawidłowych, co może zwiększać ryzyko zakażeń, powstawania siniaków, krwawienia, zadyszki i osłabienia
- Zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe układu pokarmowego i moczowego, opryszczka i półpasiec.

Częste działania niepożądane występujące u 1 do 10 pacjentów na 100

- Zmiany różnych parametrów laboratoryjnych, takie jak wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zmiany parametrów czynności nerek, takich jak stężenie kreatyniny, potasu, zmiany poziomu cukru, lipidów, cholesterolu, fosforanów, magnezu, wapnia i kwasu moczowego we krwi
- Zaburzenia czynności nerek z podwyższeniem stężenia mocznika
- Zaburzenia w obrębie układu pokarmowego, takie jak zaparcie, niestrawność, wzdęcia, odbijanie się, zapalenie jamy ustnej, przełyku, błony śluzowej żołądka, jelita, wątroby lub trzustki i krwawienia z przewodu pokarmowego
- Drgawki, zwiększone napięcie mięśni, drżenie i osłabienie siły mięśni, ból stawów.
- Bezsenność, zawroty głowy i bóle głowy, mrowienie lub drętwienie, zaburzenia czucia smaku, utrata łaknienia, utrata masy ciała
- Stan zapalny i zakażenia układu oddechowego i pokarmowego, ból gardła, zapalenie zatok obocznych nosa, katar i świąd nosa
- Rak skóry lub nienowotworowy rozrost skóry, zakażenia grzybicze skóry i pochwy
- Zmiany wartości ciśnienia tętniczego krwi, szybsze bicie serca, rozszerzenie naczyń krwionośnych
- Zatrzymanie płynów w organizmie, gorączka, dyskomfort, letarg i osłabienie
- Zapalenie wątroby (objawiające się ciemnym zabarwieniem moczu), zażółcenie skóry i białek oczu
- Nietypowe zasinienie lub krwawienie, w tym wymioty krwawe lub obecność krwi w kale.

Niezbyst częste działania niepożądane występujące u 1 do 10 pacjentów na 1000

- Rozrost tkanki limfatycznej, w tym guzy złośliwe
- Stan zapalny lub zakażenia serca i zastawek serca oraz błony pokrywającej mózg i rdzeń kręgowy.

Inne zgłaszane działania niepożądane, których częstość nie została określona

- Reakcje nadwrażliwości (alergiczne)
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków były śmiertelne.

Działania niepożądane u dzieci

U dzieci, częściej niż u dorosłych mogą występować działania niepożądane, takie jak biegunka, infekcje, zmniejszona liczba krwinek białych i zmniejszona liczba krwinek czerwonych we krwi.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę. Nie należy jednak przerywać stosowania leku, do czasu skonsultowania tego uprzednio z lekarzem.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK MYCLAUSEN

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować kapsulek po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Myclausen

Substancją czynną leku jest mykofenolan mofetylu.
Każda kapsułka zawiera 250 mg mykofenolanu mofetylu.

Inne składniki leku to:

Zawartość kapsułki:
Wstępnie żelowana skrobia (kukurydziana),
kroskarmeloza sodowa, powidon (K 30), magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:
żelatyna, tytanu dwutlenek (E171)

Jak wygląda lek Myclausen i co zawiera opakowanie

Białe podłużne kapsułki.
Lek Myclausen 250 mg kapsułki jest dostępny w opakowaniach po 100 lub 300 kapsulek w tekturowym pudełku.

Podmiot odpowiedzialny

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG
Stubenrauchstrasse 33
14167 Berlin
Niemcy

Wytwórca

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße. 8-10
13435 Berlin
Niemcy

Cemelog-BRS Ltd.
Vasút u. 13
2040 Budaörs
Węgry

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

België/Belgique/Belgien

Navamedic ASA, Fornebuveien 42-44,
1325 Lysaker

Noorwegen/Norvège/Norwegen

Tél/Tel: +47 67 11 25 40

България

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Германия

Тел: +49(0)3074460-12

Česká republika

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Německo

Tel: +49(0)3074460-12

Danmark

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal,
Sverige

Tlf: +46 31 335 11 90

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Wallenroder Str. 8-10, 13435 Berlin

Tel: +49(0)3071094-4200

Eesti

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Saksamaa

Tel: +49(0)3074460-12

Ελλάδα

a VIPharma International A.E.

Δημ. Γούναρη 96 & Κηφισίας

GR-151 25 Μαρούσι

Τηλ: + 30 210-6194170

España

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Alemania

Tel: +49(0)3074460-12

France

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Allemagne

Tél: +49(0)3074460-12

Ireland

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Germany

Tel: +49(0)3074460-12

Ísland

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal,
Svíþjóð

Sími: +46 31 335 11 90

Italia

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Germania

Tel: +49(0)3074460-12

Luxembourg/Luxemburg

Navamedic ASA, Fornebuveien 42-44,
1325 Lysaker

Norvège/Norwegen

Tél/Tel: +47 67 11 25 40

Magyarország

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Németország

Tel: +49(0)3074460-12

Malta

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-12

Nederland

Navamedic ASA, Fornebuveien 42-44,
1325 Lysaker

Noorwegen

Tel: +47 67 11 25 40

Norge

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal,
Sverige

Tlf: +46 31 335 11 90

Österreich

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Deutschland

Tel: +49(0)3074460-12

Polska

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Niemcy

Tel: +49(0)3074460-12

Portugal

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Alemanha

Tel: +49(0)3074460-12

România

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Germania

Tel: +49(0)3074460-12

Slovenija

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Nemčija

Tel: +49(0)3074460-12

Slovenská republika

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Nemecko

Tel: +49(0)3074460-12

Suomi/Finland

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal,
Ruotsi/Sverige

Puh/Tel: +46 31 335 11 90

Κύπρος

Isangen Pharma Cyprus Ltd
Λεωφ. Σπύρου Κυπριανού 83
Λάρνακα CY 6051
Τηλ. +357-24-638833

Latvija

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-12

Lietuva

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-12

Sverige

Vitaflo Scandinavia AB,
Krokslätts Parkgata 4, 43168 Mölndal
Tel: +46 31 335 11 90

United Kingdom

Herbert J. Passauer GmbH & Co. KG,
Germany
Tel: +49(0)3074460-12

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.