

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Myclausen 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af mýkófénóláti mófetíli.
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar kringlóttar filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Myclausen er ætlað samhliða kíklósporíni og barksterum sem fyrirbyggjandi meðferð gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýrna-, hjarta- eða lifrarígræðslu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um notkun og meðferð á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

Skammtar

Notkun við nýrnaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur).

Börn og unglingar 2 til 18 ára að aldri

Ráðlagður skammtur af mýkófénóláti mófetíli er 600 mg/m² til inntöku tvisvar á dag (að hámarki 2 g á dag). Töflum á einungis að ávísa til sjúklinga með líkamsyfirborð stærra en 1,5 m², í skammti sem nemur 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur). Þar sem sumar aukaverkanir koma oftast fram í þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8) en hjá fullorðnum gæti þurft tímabundið að minnka skammta eða rjúfa meðferð; taka verður tillit til klínískra þátta sem skipta máli þ.m.t. hversu alvarlegar aukaverkanirnar eru.

Börn < 2 ára

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um öryggi og verkun hjá börnum undir 2 ára aldri. Þessar upplýsingar eru ófullnægjandi til að byggja á skammtaráðleggingar og því er notkun fyrir þennan aldurshóp ekki ráðlögð.

Notkun við hjartaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá hjartaþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn sem farið hafa í hjartaígræðslu.

Notkun við lifrarígræðslur

Fullorðnir

Gefa skal mýkófénólat mófetíl í æð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á Myclausen til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn sem farið hafa í lifrarígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ráðlagður skammtur sem nemur 1 g gefinn tvisvar á dag hjá nýrnaþegum og 1,5 g tvisvar á dag hjá hjarta- eða lifrarþegum hentar fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsfúnarhraði < 25 ml/mín/1,73 m²), þegar nokkuð er liðið frá ígræðslu, á að forðast að gefa stærri skammta en 1 g tvisvar á dag. Ennfremur skal fylgjast náið með þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum þótt nýrun taki seint við sér eftir aðgerð (sjá kafla 5.2). Ekki eru til staðar upplýsingar um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun

Mýkófénólsýra (MPA) er virka umbrotsefni mýkófénólats mófetíli. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta af Myclausen eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlaga skammta Myclausen eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirbyggjandi.

Börn

Engin gögn liggja fyrir um meðferð við fyrstu höfnun líffæris eða höfnun sem ekki minnkar við lyfjameðferð (refractory rejection) hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Varúðarráðstafanir sem gera á áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýkófénólat mofetíls hjá rottum og kaninum, á ekki að mylja töflurnar.

4.3 Frábendingar

- Ekki má nota Myclausen handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýkófénólat mofetíli, mýkófénólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn Myclausen hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).
- Ekki má nota Myclausen hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
- Ekki má hefja meðferð með Myclausen hjá konum á barneignaraldri ef ekki liggur fyrir

neikvætt þungunarþróf, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

- Ekki má nota Myclausen á meðgöngu nema engin önnur meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota Myclausen hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxli

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið Myclausen, er hættara við að fá eitilæxli og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera tengd því hve mikil og langvinn bælingin er frekar en notkun tiltekinna efna. Almenn er ráðlagt að takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla á húðina með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.

Sýkingar

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á.m. Myclausen, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8). Meðal tækifærissýkinganna er dulin veiru endurvirkjun eins og lifrabólgu B eða lifrabólgu C endurvirkjun og sýkingar af völdum BK veiru og framsækinn fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilli (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) af völdum JC veiru. Lifrabólguvegna endurvirkjunar frá lifrabólgu B eða lifrabólgu C hafa verið skráð hjá smituðum sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð. Sýkingarnar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem læknað skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýkófenólsýra hefur frumuhemjandi áhrif á B- og T-eitilfrumur og því getur COVID-19 sjúkdómur orðið alvarlegri og á þá að íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð.

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun í tengslum við endurteknar sýkingar hjá sjúklingum sem fá mýkófenóláti mófetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar mýkófenóláti mófetíl var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttni hjá sjúklingum sem fá Mýkófenóláti mófetíl og fá endurteknar sýkingar. Ef um viðvarandi gammaglóbúlínlækkun er að ræða þannig að það skipti máli klínískt ætti að íhuga viðeigandi klínískar aðgerðir, með tilliti til öflugra frumudrepani áhrifa mýkófenólsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu Mýkófenóláti mófetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá öndunarfærum þegar mýkófenóláti mófetíl var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlki getur tengst gammaglóbúlínlækkun eða beinum áhrifum á lungu. Einnig hefur verið tilkynnt um stök tilvik millivefslungnasjúkdóms og bandvefsmýndunar í lungum, sem sum leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að rannsaka sjúklinga sem fá þrálát einkenni frá öndunarfærum, svo sem hósta eða mæði.

Blóð og ónæmiskerfi

Fylgjast á með sjúklingum á Myclausen varðandi hvítkornafæð sem getur tengst lyfinu sjálfu, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á Myclausen eiga að fara í heildarblóðkornatalningu vikulega fyrsta mánuðinn, tvisvar á mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðar og síðan einu sinni í mánuði út fyrsta árið. Ef hvítkornafæð kemur fram (heildarfjöldi hvítkorna < $1,3 \times 10^3$ /míkról), getur verið rétt að gera hlé á Myclausen meðferð eða stöðva hana.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem

fengu mýkófénólat mófetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Ekki er vitað hvernig mýkófénólat mófetíl stuðlar að hreinum rauðkornabresti. Hreinn rauðkornabrestur getur gengið til baka þegar skammtar eru minnkaðir eða meðferð með Myclausen er hætt. Ekki á að breyta Myclausen meðferð nema undir viðeigandi eftirliti hjá líffæraþegum svo lágmarka megi hættu á höfnun á ígræðslu (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum sem fá Myclausen skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænt sár, blæðingu eða önnur merki um beinmergsbilun.

Láta skal sjúklinga vita að bólusetningar geti gefið minni árangur og að forðast eigi notkun lifandi, veiklaðra bóluafna meðan á meðferð með Myclausen stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísa lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Meltingarfæri

Mýkófénólat mófetíl hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar Myclausen er gefið sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

Mýkófénólat mófetíl er IMPDH (ínósín mónófosfat dehydógenasa) hemill. Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hýpoxantín-gúanín fosfóríbósýl-transferasa (HGPRT), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar samsettri meðferð er breytt úr meðferð sem inniheldur ónæmisbælandi lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás mýkófénólsýru (MPA), t.d. cíklósporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sírólímus eða belatacept, eða öfugt, þar sem það getur valdið breytingum á útsetningu fyrir MPA. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA (t.d. kólestryamíns eða sýklalyfja) þar sem þau geta minnkað þéttni Myclausen í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5). Viðeigandi getur verið að viðhafa eftirlit með lækningalegri þéttni MPA (therapeutic drug monitoring) þegar skipt er um samsetta meðferð (t.d. úr cíklósporíni í takrólímus eða öfugt) eða til að tryggja fullnægjandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem tengist ónæmiskerfinu (t.d. hættu á höfnun, meðferð með sýklalyfjum, viðbót eða fjarlægingu lyfs sem milliverkar við lyfið).

Ekki er ráðlegt að gefa Myclausen samhliða azatíopríni þar sem slík samhliða gjöf hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um hlutfall áhættu og ávinnings við notkun mýkófénólats mófetíls í samsetningu með sírólímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna sýkingar (þ.m.t. ífarandi vefjasýkingu af völdum cytómegalóveiru) og hugsanlega blæðingar í meltingarvegi og lungnabjúg, í samanburði við yngri einstaklinga (sjá kafla 4.8).

Vanskapandi áhrif

Mýkófénólat hefur öflug vanskapandi áhrif á menn. Tilkynnt hefur verið um fósturlát (tíðni 45-49%) og meðfæddar vanskapanir (áætluð tíðni 23-27%) eftir útsetningu fyrir MMF á meðgöngu. Því má ekki nota Myclausen á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri um áhættuna og eiga þeir að fylgja ráðleggingum í kafla 4.6 (t.d. varðandi getnaðarvarnir og þungunarpróf) fyrir meðferð með Myclausen, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýkófénólat átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar

getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækinn ef hugsanlegt er að þungun hafi orðið.

Getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

Vegna traustra klínískra upplýsinga sem sýna mikla hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum ef mýkófénólat mófetíl er notað á meðgöngu á að gera allar hugsanlegar ráðstafanir til að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en Myclausen meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis til að lágmarka hættu á að getnaðarvarnir bregðist og óæskilegum þungunum.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla í kafla 4.6.

Fræðslufni

Markaðsleyfishafi mun útbúa fræðslufni til heilbrigðisstarfsmanna til að auðvelda þeim að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur verði útsett fyrir mýkófénólati í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðslufninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýkófénólats og veitt ráðgjöf um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og þörf fyrir þungunarpróf. Læknar eiga að veita konum á barneignaraldri ítarlega ráðgjöf um vansköpunarhættu og getnaðarvarnir og karlkyns sjúklingum eftir því sem við á.

Aðrar varúðarráðstafanir

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að notkun mýkófénólats er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýkófénólats er hætt.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acíklóvír

Blóðþéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýkófénólat mófetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólgúkúróníðs mýkófénólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8 %) og eru ekki taldar klínískt marktækar. Þar sem blóðþéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og blóðþéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýkófénólat mófetíl og acíklóvír, eða forlyf þess, t.d. valacíklóvír, keppi um útskilnað með píplaseytingu og frekar aukning á blóðþéttni beggja lyfja getur þá komið fram.

Sýrubindandi lyf og prótónpumpuhemlar

Minnkuð útsetning fyrir MPA hefur sést þegar sýrubindandi lyf, svo sem magnesíum hýdroxíð og álhýdroxíð, og prótónpumpuhemlar, þ.m.t. lansóprazol og pantóprazol, voru gefin samtímis mýkófénólati mófetíl. Enginn marktækur munur sást þegar borin var saman tíðni höfnunar ígræðslu og tíðni missis ígræðds líffæris (graft loss) milli sjúklinga sem fengu mýkófénólati mófetíl ásamt prótónpumpuhemlum og sjúklinga sem fengu mýkófénólati mófetíl án prótónpumpuhemla. Þessar niðurstöður styðja að það sama eigi við um öll sýrubindandi lyf, þar sem minnkun á útsetningu þegar mýkófénólati mófetíl er gefið samtímis magnesíum hýdroxíði og álhýdroxíði er verulega minni en þegar mýkófénólati mófetíl er gefið samtímis prótónpumpuhemlum.

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestryamín, cíklósporín A, sýklalyf)

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum Myclausen.

Kólestryamín

Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýkófénólati mófetíl hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum

sem áður höfðu fengið 4 g af kólestryramíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir MPA um 40 % (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf þar sem það getur dregið úr áhrifum Myclausen.

Cíklósporín A

Mýkófenólat mofetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf cíklósporíns A (CsA). Hins vegar má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA ef samhliða gjöf CsA er stöðvuð. CsA hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA, sem leiðir til 30-50 % minni útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og hafa fengið mýkófenólat mofetíl og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímús eða belatacept og svipaða skammta af mýkófenólat mofetíl (sjá einnig kafla 4.4). Á hinn bóginn má búast við breytingum á útsetningu fyrir MPA þegar skipt er um meðferð úr CsA í einhver þeirra ónæmisbælandi lyfja sem ekki hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA.

Sýklalyf sem útrýma bakteríum sem framleiða β -glúkúrónídasa í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókínólón og sýklalyf úr flokki penicillínlyfja) geta haft áhrif á lifrar-þarma hringrás MPAG/MPA og þannig leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir MPA. Upplýsingar liggja fyrir um eftirtalin sýklalyf:

Cíprófloxacín eða amoxicillín með klavúlansýru

Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni MPA rétt áður en skammtur er gefinn (lágþéttni) sem nemur um 50% hjá nýrnaþegum næstu daga eftir að byrjað er að gefa cíprófloxacín eða amoxicillín ásamt klavúlansýru til inntöku. Áhrifin dvínuðu yfirleitt með áframhaldandi sýklalyfjanotkun og hurfu yfirleitt nokkrum dögum eftir að meðferð með sýklalyfjum var hætt. Ekki er víst að breytingin á gildinu rétt áður en skammtur er gefinn endurspegli nákvæmlega breytingar á heildarútsetningu fyrir MPA. Því á venjulega ekki að þurfa að breyta skammti Myclausen ef ekki liggur fyrir klínísk vísbending um vanstarfsemi ígræðslu. Hins vegar á að fylgjast vel með á meðan samsetningin er gefin og í stuttan tíma eftir sýklalyfja meðferð.

Norfloxacín og metronidazól

Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu mýkófenólat mofetíl samhliða norfloxacíni eða metronidazóli. Hins vegar ef norfloxacín og metronidazól voru gefin saman minnkaði útsetning fyrir MPA um u.þ.b. 30% eftir einn skammt af mýkófenólat mofetíl.

Trímetóprím/súlfametoxazól

Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

Lyf sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu (t.d. ísavúkónazól, telmisartan)

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu MPA geta breytt útsetningu fyrir MPA. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samhliða Myclausen.

Ísavúkónazól

Við samhliða gjöf ísavúkónazóls sást 35% aukning á útsetningu ($AUC_{0-\infty}$) fyrir MPA.

Telmisartan

Samtímis gjöf telmisartans og mýkófenólat mofetíl leiddi til u.þ.b. 30 % minnkunar á þéttni MPA. Telmisartan breytir brottvarfi MPA með því að örva tjáningu PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), sem síðan leiðir til aukinnar tjáningar og virkni úridín dífosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu mýkófenólat mofetíl með og án samtímis gjafar telmisartans sást engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

Gancíklóvír

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýkófenólati mofetíl til inntöku og gancíklóvíri í æð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mýkófenólats mofetíls (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnápílasýtingu) leiði til aukningar á styrkleika MPAG og gancíklóvírs. Ekki er

gert ráð fyrir neinni meiri háttar breytingu á lyfjahvörfum MPA og ekki er farið fram á skammtaaðlögun á Myclausen. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá Myclausen og gancíklóvír eða forlyf þess, t.d. valgancíklóvír, samhliða skal fylgjast með skammtaráðleggingum fyrir gancíklóvír og hafa á góða gát á sjúklingum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Samtímis gjöf mýkófenólat mófetíl og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfhrif eða lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

Rífampisín

Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka cíklósporín, dró samhliða gjöf Myclausen og rífampisíns úr útsetningu fyrir MPA (AUC 0-12 klst.) um 18% til 70%. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga Myclausen skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampisín er gefið samhliða.

Sevelamer

30 % minnkun á Cmax og 25 % minnkun á AUC0-12_{klst} fyrir MPA kom fram þegar Myclausen var gefið samhliða sevelamer en án klínískra afleiðinga (t.d. höfnun á ígræðslu). Hins vegar er ráðlagt að gefa Myclausen að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða þremur klukkustundum eftir inntöku sevelamer til að minnka áhrif á frásog MPA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir Myclausen með fosfatbindandi lyfjum öðrum en sevelamer.

Takrólímus

Hjá lifrarþegum sem hófu meðferð með mýkófenólati mófetíl og takrólímus hafði samhliða gjöf takrólímus ekki áhrif sem máli skipti á AUC og Cmax fyrir MPA, virka umbrotsefnið í mýkófenólati mófetíl. Aftur á móti kom fram um 20 % aukning á takrólímus AUC þegar lifrarþegar sem tóku takrólímus fengu marga skammta af Myclausen (1,5 g tvisvar á dag). Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar Myclausen ekki breyta þéttni takrólímus (sjá einnig kafla 4.4).

Lifandi bóluefni

Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóluefni. Mótefnasvörun við öðrum bóluefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Hugsanlegar milliverkanir

Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýkófenólat mófetíl hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnáplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með píplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýkófenólats stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en Myclausen meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis.

Meðganga

Ekki má nota Myclausen á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Ekki má hefja meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Við upphaf meðferðar verður að upplýsa kvenkyns sjúklinga sem geta eignast börn um aukna hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum og veita þeim ráð varðandi getnaðarvarnir og fyrirhugaðar

barneignir.

Áður en meðferð með Myclausen er hafin þurfa kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri að hafa sýnt neikvæða niðurstöðu úr tveimur þungunarprófum á sermi eða þvagi, með næmi a.m.k. 25 mIU/ml, svo ekki komi til óafvitandi útsetningar fósturs fyrir mýcófénólati. Ráðlagt er að framkvæma seinna prófið 8 – 10 dögum eftir fyrra prófið. Ef grætt er í líffæri úr látnum líffæragjafa og ekki er mögulegt að gera tvö þungunarpróf með 8-10 daga millibili áður en meðferð hefst (vegna tímasetningar þess að gjafalíffæri sé tiltækt) á að gera þungunarpróf rétt áður en meðferð hefst og annað 8-10 dögum síðar. Endurtaka á þungunarpróf eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef sjúklingur lætur vita að hlé hafi orðið á notkun getnaðarvarna). Ræða á niðurstöður allra þungunarprófa við sjúklinginn. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.

Mýcófénolat hefur öflug vanskapandi áhrif á menn og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;

- Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénolat mofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófénolat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénolat mofetíli á meðgöngu (samanborið við 2 til 3 % hjá lifandi fæddum börnum í heildarþýðinu og u.þ.b. 4% til 5% hjá lifandi fæddum börnum líffæraþega sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum en mýcófénolat mofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir Myclausen ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynnt um eftirtaldar vanskapanir:

- Vanskapanir á eyrum (t.d. óeðlilega lagað eða ekkert ytra eyra), lokun á hlust (miðeyra);
- Vanskapanir í andliti, svo sem skarð í vör, klofinn góm, lítinn neðri kjálka (micrognathia) og breitt bil milli augna (hypertelorism);
- Vanskapanir á augum (t.d. augnlöksglufa (coloboma));
- Meðfæddur hjartasjúkdómur, svo sem op á milli gátta eða slegla;
- Vanskapanir á fingrum (t.d. fjölfingrun (polydactyly), samgrónir fingur (syndactyly));
- Vanskapanir á barka og vélinda (t.d. vélindalokun (oesophageal atresia));
- Vanskapanir á taugakerfi svo sem klofinn hryggur.
- Óeðlileg nýru.

Auk þess hefur verið skýrt frá eftirtöldum vansköpunum í einstökum tilfellum:

- lítil augu (microphthalmia);
 - meðfæddur gúll í æðflækju í heila (congenital choroid plexus cyst);
- vskortur á myndun glæruhimnu í heila (septum pellucidum agenesis);
vskortur á myndun lyktartaugar (olfactory nerve agenesis).

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófénólsýra skilst út í brjóstamjólki. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófénólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að nota Myclausen hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Karlar

Þær takmörkuðu klínísku upplýsingar sem eru tiltækar benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður fyrir mýcófénolat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapandi áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknnum sýna að hámarks magn MPA sem hugsanlega gæti borist í kvenkyns maka með sæði sé svo lítið að ólíklegt sé að það hefði áhrif. Sýnt hefur verið fram á að mýcófénolat hefur eitúrað á erfðaefni í dýrarannsóknnum í þéttni sem er eingöngu lítilla meiri en lækningaleg

útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eiturráhrifum á erfðafni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldar varúðarráðstafanir: Karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf og kvenkyns mökum þeirra er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð karlkyns sjúklingsins stendur og í alls 90 daga eftir að notkun mýkófénolat mofetíls er hætt. Upplýsa á karlkyns sjúklinga sem eru færir um að geta barn um hugsanlega áhættu tengda því og þeir eiga að ræða hana við heilbrigðisstarfsmann með viðeigandi þjálfun.

Frjósemi

Mýkófénolat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta til inntöku sem námu allt að 20 mg/kg/dag. Altæk útsetning við þennan skammt er 2-3 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag hjá nýrnaþegum og 1,3-2 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag hjá hjartaþegum. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum öllu skammtar til inntöku sem námu 4,5 mg/kg/dag vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eiturráhrifa hjá móður. Altæk útsetning við þennan skammt var um 0,5 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlun hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mýkófénolat mofetíl hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Mýkófénolat mofetíl getur valdið syfju, rugli, sundli, skjálfta og lágþrýstingi og sjúklingum er því ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Niðurgangur (allt að 52,6%), fækkun hvítra blóðkorna (allt að 45,8%), bakteríusýkingar (allt að 39,9%) og uppköst (allt að 39,1%) voru meðal algengustu og/eða alvarlegustu aukaverkana sem tengdust gjöf mýkófénolat mofetíls ásamt cíklósporíni og barksterum. Einnig eru vísbendingar um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Vegna mikils munar á tíðni sumra aukaverkana eftir því hvers kyns líffæraígræðslu var um að ræða er tíðni tilgreind sérstaklega fyrir sjúklinga sem fengu nýrna-, lifrar- og hjartaígræðslu.

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Bakteríusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Sveppasýkingar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Frumdýrasýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Veirusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)			
Góðkynja æxli í húð	Algengar	Algengar	Algengar
Eitilæxli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Eitilfrumkrabbamein	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æxli	Algengar	Algengar	Algengar
Húðkrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hreinn rauðkornabrestur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flekkblæðing	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafjöld	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýndareitilæxli (pseudolymphoma)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðflagnafæð	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Efnaskipti og næring			
Blóðsýring	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkólesterólhækkun	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðsykurhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Fitudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Blóðkalíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðmagnesíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þyngdarminnkun	Algengar	Algengar	Algengar
Geðræn vandamál			
Rugl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Þunglyndi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óróleiki	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
Kvíði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óeðlilegar hugsanir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Taugakerfi			
Sundl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofstæling vöðva	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Náladofi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnhöfgi	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar	Algengar
Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Hjarta			
Hraðsláttur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æðar			
Háprýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Lágbrýstingur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitlablöður	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Segamyndun í bláæðum	Algengar	Algengar	Algengar
Æðavíkkun	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Berkjuskúlkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Fleiðruvökvi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bandvefsmýndun í lungum	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri			
Þaninn kviður	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristilbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingartruflanir	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Vélindabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Ropi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Vindgangur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Magabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Sár í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Ofvöxtur tannholds	Algengar	Algengar	Algengar
Garnastífla	Algengar	Algengar	Algengar
Sáramyndun í munni	Algengar	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Munnbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ónæmiskerfi			
Ofnæmi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Gammaglóbúlínskortur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat dehydrógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrabólga	Algengar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Gula	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Húð og undirhúð			
Bólur	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hárlos	Algengar	Algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofvöxtur í húð	Algengar	Algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Stoðkerfi og bandvefur			
Liðverkir	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Máttleysi í vöðvum	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Nýru og þvafæri			
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkað gildi þvagefnis í blóði	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóð í þvagi	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Skert nýrnastarfsemi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Þróttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kuldahrollur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bjúgur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðslit	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lasleiki	Algengar	Algengar	Algengar
Verkur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hiti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brátt bólgueilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing valinna aukaverkana

Illkynja sjúkdómar

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu mýkófenóláti mófetíl, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). Í upplýsingum um öryggi nýrna- og hjartaþega sem spanna þrjú ár komu ekki fram neinar breytingar á tíðni illkynja sjúkdóma samanborið við upplýsingar sem spönnuðu eitt ár. Lifrarþegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

Sýkingar

Allir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eru í aukinni hættu á bakteríu-, veiru- og sveppasýkingum (sem sumar geta verið banvænar), þ.m.t. tækifærissýkingum og endurvirkjun dulinna veirusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartaþelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mýkóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu mýkófenólat mófetíl (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknnum á nýrnaþegum, hjartaþegum og lifrarþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, CMV veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%. Tilkynt hefur verið um tilvik nýrnakvilla sem tengdust BK-veiru auk tilvika ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) sem tengdust JC-veiru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. mýkófenólat mófetíli.

Blóð og eitlar

Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð, tengist mýkófenólat mófetíli og getur hún leitt til eða átt þátt í því að sýkingar eða blæðing komi upp (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um kyrningahrap (agranulocytosis) og daufkyrningafæð og er því ráðlagt að fylgjast reglulega með sjúklingum sem fá mýkófenólat mófetíl (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mýkófenólat mófetíli og hafa þessir kvillar í sumum tilvikum reynst banvænir. Tilkynt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu mýkófenólat mófetíl (sjá kafla 4.4). Vart hefur orðið við einstök tilvik um óeðlilega myndun daufkyrninga, að meðtöldu áunnu Pelger-Huet frábrigði, hjá

sjúklingum sem fengið hafa mýkófénólat mófetíl. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknnum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem merki um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá mýkófénólat mófetíl.

Meltingarfæri

Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýkófénólat mófetíls. Í klínísku lykilrannsóknunum var algengt að tilkynnt væri um sár í munni, vélinda, maga, skeifugörn og smáþörmum, sem oft voru erfiðari viðfangs vegna blæðingar, auk blóðugra uppkasta, sortusaurs og blæðandi maga- eða ristilbólgu. Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri voru hins vegar niðurgangur, ógleði og uppköst. Holsjárrannsóknir á sjúklingum með niðurgang sem tengdist mýkófénólat mófetíli hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisunar í smáþörmum (intestinal villous atrophy) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. ofsabjúg og bráðaofnæmisviðbrögð.

Meðganga, sængurlega og burðarmál

Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir mýkófénólat mófetíli, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Meðfæddir kvillar

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir mýkófénólat mófetíli ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, sjá nánar í kafla 4.6.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm og bandvefsmyndun í lungum hjá sjúklingum sem fengu mýkófénólat mófetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum og olli það stundum dauða. Einnig hefur verið tilkynnt um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá börnum og fullorðnum.

Ónæmiskerfi

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá mýkófénólati mófetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengt var að tilkynnt væri um bjúg, þ.m.t. á útlimum, andliti og pung, í lykilrannsóknunum. Einnig var mjög algengt að tilkynnt væri um verki í stoðkerfi, svo sem vöðvaverki og verki í hálsi og baki.

Bráðu bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína hefur verið lýst eftir markaðssetningu lyfsins, sem þverstæðukenndum bólguvaldandi viðbrögðum tengdum mýkófénólat mófetíli og mýkófénólsýru og einkennist af hita, liðverk, liðbólgu, vöðvaverkjum og hækkuðum gildum bólguvísa. Í birtum tilvikaskýrslum er lýst hröðum bata eftir að notkun lyfsins var hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Tegund og tíðni aukaverkana í klínískri rannsókn sem tók til 92 sjúklinga á aldrinum 2 til 18 ára sem gefið var 600 mg/m² af mýkófénólat mófetíl til inntöku tvisvar á dag voru almennt svipaðar og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af mýkófénólati mófetíli tvisvar á dag. Hins vegar, voru eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir algengari hjá börnum, sérstaklega börnum yngri en 6 ára að aldri, samanborið við fullorðna: Niðurgangur, blóðsýking, hvítfrumnafæð, blóðleysi og sýking.

Aldraðir

Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá mýkófénólat mófetíl sem hluta af samsettri ónæmisbælandi meðferð geta verið í meiri hættu á

að fá vissar sýkingar (m.a. CMV vefjaífarandi sjúkdóm) og hugsanlega maga- og þarmablæðingu og lungnabjúg en yngri einstaklingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Tilkynningar um ofskömmtun með mýkófenóláti mófetíl hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reyngu eftir markaðssetningu. Í mörgum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Í þeim ofskömmtunartilvikum þar sem tilkynnt var um aukaverkanir eru þær innan þekktis ramma um öryggi lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmtun með mýkófenóláti mófetíl gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4). Ef daufkyrningafæð kemur fram á að hætta að gefa Myclausen eða minnka skammt (sjá kafla 4.4).

Ekki er hægt búast við að blóðskilun fjarlægi svo mikið af MPA eða MPGA að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallskýrur, svo sem kólestryramín, geta fjarlæggt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AA06

Verkunarháttur

Mýkófenólát mófetíl er 2-morfólínetyl ester af MPA. MPA er sértækur og afturkræfur hemill á virkni IMPDH, án samkeppni, og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcleótíðs án þess að tengjast DNA. Þar sem T- og B-eitilfrumur geta ekki fjölgað sér án *de novo* nýmyndunar purína meðan aðrar frumur geta notað endurnotkunarferli, eru frumubælandi áhrif MPA meiri á eitilfrumur en aðrar frumur.

Auk þess að hindra virkni IMPDH og valda þannig skorti á eitilfrumum hefur MPA áhrif á varðstöðvar (checkpoints) sem stýra efnaskipum eitilfrumna. Með því að nota CD4+ T-eitilfrumur úr mönnum hefur verið sýnt fram á að MPA breytir umritunarkirni í eitilfrumum úr fjölgunarástandi í niðurbrotsferla sem skipta máli fyrir efnaskipti og lifun og leiða til vanvirkni T-eitilfrumna, þannig að þær svara ekki lengur sértækum mótefnavaka sínum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku frásogast mýkófenólát mófetíl hratt og vel og breytist í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnaígræðslu, tengist virkni mýkófenóláts mófetíl til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýkófenóláts mófetíl eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94 % miðað við mýkófenólát mófetíl í æð. Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásog (AUC fyrir MPA) mýkófenóláts mófetíl var þegar það var gefið nýrnaþegum í skömmtum sem námu 1,5 g tvisvar á dag. Þó dró úr C_{max} fyrir MPA um 40 % þegar matur var til staðar. Mýkófenólát mófetíl mælist ekki almennt í plasma eftir gjöf til inntöku.

Dreifing

Vegna endurupptöku í þörmum eykst blóðþéttni MPA venjulega aftur um 6-12 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Lækkun á AUC fyrir MPA sem nemur um 40 % tengist samhliða gjöf kólestryamíns (4 g þrisvar á dag), sem bendir til þess að um umtalsverða lifrar - þarmahringrás sé að ræða.

MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97 % bundið albúminí í plasma.

Stuttu eftir ígræðslu (< 40 dögum eftir ígræðslu) var meðal AUC fyrir MPA um 30% lægra og C_{max} um 40% lægra en þegar lengra var liðið frá ígræðslu (3-6 mánuðum eftir ígræðslu) hjá nýrna-, hjarta- og lifrarþegum.

Umbrot

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa (ísóensímans UGT1A9) og myndar óvirkt fenóglúkúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítill háttar magn af acýlglúkúróníði (AcMPAG). AcMPAG er lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýkófénólat mofetíls (niðurgangi, hvítfrumnafæð)

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1 % af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýkófénólat mofetíli sem tekinn er inn endurheimtist algjörlega, 93 % af gefnum skammti endurheimtist í þvagi og 6 % í saur. Megnið (um 87 %) af gefnum skammti skilst út í þvagi sem MPAG.

Í klínískum styrkleikum er ekki hægt að fjarlægja MPA og MPAG með blóðskilun. Þó er hægt að fjarlægja MPAG í litlum mæli þegar blóðþéttni MPAG er mikil (> 100 míkróg/ml).

Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryamín, minnka AUC fyrir MPA með því að breyta lifrar - þarmahringrás lyfsins (sjá kafla 4.9).

Afdrif MPA ráðast af nokkrum flutningskerfum. Pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (organic anion-transporting polypeptides, OATP) og prótein sem tengist fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) eiga þátt í afdrifum MPA; ísóform OATP, MRP2 og prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (breast cancer resistance protein, BCRP) eru flutningsprótein sem tengjast útskilnaði glúkúróníða í galli. Prótein sem veldur fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance protein 1, MDR1) getur einnig flutt MPA, en framlag þess virðist einskorðað við frásög. Í nýrum eiga MPA og umbrotsefni þess öflugar milliverkanir við flutningskerfi fyrir lífrænar anjónir í nýrum.

Lifrar-þarmahringrás (enterohepatic recirculation) truflar nákvæma ákvörðun á breytum sem lýsa afdrifum MPA; eingöngu er hægt að gefa upp sýnileg (apparent) gildi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sjálfsofnæmissjúkdóma sást úthreinsun sem var u.þ.b. 10,6 l/klst og 8,27 l/klst, í þeirri röð, og helmingunartími sem var 17 klst. Meðalgildi fyrir úthreinsun voru hærri hjá líffæraþegum (á bilinu 11,9-34,9 l/klst) og meðalgildi helmingunartíma lægri (5-11 klst) og var lítill munur á nýrna-, lifrar- og hjartaþegum. Einstaklingsmunur var á þessum breytum fyrir brotthvarf eftir því hvaða aðra meðferð með ónæmisbælandi lyfjum sjúklingarnir fengu, tíma frá líffæraígræðslu, þéttni albúmins í plasma og nýrnastarfsemi. Þessir þættir skýra hvers vegna sýnileg útsetning er minni þegar Myclausen er gefið samhliða cíklosporíni (sjá kafla 4.5) og hvers vegna þéttni lyfsins í plasma hefur tilhneigingu til að aukast með tímanum, frá því sem sést fyrst eftir líffæraígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn þar sem einn skammtur var gefinn (6 einstaklingar í hópi) var meðal AUC fyrir MPA hjá einstaklingum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m²) 28-75 % herra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir MPAG eftir einn skammt var 3-6 sinnum herra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá

einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi eða heilbrigðum einstaklingum, en það er í samræmi við þekktan nýrnaútskilnað MPAG. Áhrif margra skammta af mýkófénóláti mófetíl á sjúklinga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um hjarta- eða lifrabæga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Seinkun á að nýru taki við sér

Hjá sjúklingum sem urðu fyrir því að nýrun tóku ekki við sér strax eftir ígræðslu var meðal AUC fyrir MPA_{0-12 klst.} sambærilegt við það sem var hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Meðal AUC fyrir MPA_{0-12 klst.} var 2-3 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Fram getur komið tímabundin hækkun á óbundna hlutanum og blóðþéttni MPA hjá sjúklingum þar sem nýrun tóku ekki strax við sér. Ekki virðist þurfa að aðlaga Myclausen skammta.

Skert lifrabægfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með skorpulífur af völdum áfengisneyslu hafði lifrabægfjúkdómurinn tiltölulega lítil áhrif á MPA glúkúróníðtengingu í lifur. Áhrif lifrabægfjúkdóms á þessa ferla fara fer sennilega eftir viðkomandi sjúkdómi. Áhrif gætu verið önnur við lifrabægfjúkdóm með ríkjandi skemmdir á gallvegum, svo sem við gallskorpulífur á byrjunarstigi.

Börn

Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá 49 börnum (á aldrinum 2 til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m² af mýkófénóláti mófetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrabægfjúkdómum sem fengu mýkófénólát mófetíl skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period). AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá börnum og fullorðnum.

Aldraðir

Ekki hefur sést munur á lyfjahvörfum mýkófénólát mófetíls og umbrotsefna þess hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri líffærabægfjúkdómum.

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur

Rannsókn á samtímis töku mýkófénólát mófetíls (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etínýlestradíól (0,02 mg til 0,04 mg) og levónorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eða gestóden (0,05 mg til 0,10 mg) hjá 18 konum, sem ekki höfðu farið í líffæraflutning (tóku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif mýkófénólát mófetíls á bælandi áhrif getnaðarvarnartaflanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á sermi þéttni LH, FSH og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka mýkófénólát mófetíls hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunalíkönum var mýkófénólát mófetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýrarannsóknunum á krabbameinsmyndun leiddi til um 2–3 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem vart varð við hjá nýrabægfjúkdómum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 2 g/dag og 1,3–2 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem sást hjá hjartabægfjúkdómum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 3 g/dag.

Tvær prófanir á eituráhrifum á gen (in vitro prófun á eitilæxlum í músunum og in vivo músa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýkófénólát mófetíls valdi afbrigðileika á litningum. Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun nukleótíða í næmum frumum. Önnur in vitro próf til greiningar á stökkbreytandi áhrifum á gen sýndu ekki fram á eituráhrif á gen.

Í rannsóknum á vansköpun hjá rottum og kanínum var um uppsög efna og vanskapanir að ræða í fóstrum hjá rottum við 6 mg/kg/dag (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kanínum við 90 mg/kg/dag (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahauull) án eituráhrifa á móður. Magn í líkamanum við

Þessi gildi jafngildir nokkurn veginn eða er minna en 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega (sjá kafla 4.6).

Blóðmyndunar- og eitlakerfi voru þau líffæri sem fyrst og fremst urðu fyrir áhrifum í rannsóknum á eituráhrifum mýkófenólats mófetíl hjá rottum, músum, hundum og öpum. Áhrif þessi komu fram við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagðan skammt sem nam 2 g/dag hjá nýrnaþegum. Áhrif á meltingarfæri sáust hjá hundum við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagða skammta. Áhrif á meltingarfæri og nýru sem voru í samræmi við vessaþurrð sáust líka hjá öpum við hæsta skammt (magn í líkamanum sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýkófenólats mófetíl utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Póvídón (K-30)
Natríumkroskarmellósi
Magnesíum sterat

Töfluhúð

Pólývínýl alkóhól (vatnsrofið að hluta)
Títan tvíoxíð (E 171)
Macrogol 3000
Talkúm

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC-ál þynnupakkning sem inniheldur 10 filmuhúðaðar töflur.

Hver askja inniheldur annaðhvort 50 eða 150 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Þýskalandi
Sími: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/10/647/001-002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. október 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. maí 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Myclausen 250 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hörð hylki inniheldur 250 mg af mýkófenólafi mófetíl. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, hörð.

Ílög, hvít hylki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Myclausen er ætlað samhliða cýklósporíni og barksterum sem fyrirbyggjandi meðferð gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýrna-, hjarta- eða lifrarígræðslu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um notkun og meðferð á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

Skammtar

Notkun við nýrnaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur).

Börn og unglíngar 2 til 18 ára að aldri

Ráðlagður skammtur af mýkófenólafi mófetíl er 600 mg/m² til inntöku tvisvar á dag (að hámarki 2 g á dag). Hylkjum á einungis að ávísa til sjúklinga með líkamsyfirborð a.m.k. 1,25 m². Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð 1,25 m² til 1,5 m² mýkófenólat mófetíl hylkjum í skammti sem nemur 750 mg tvisvar á dag (1,5 g dagskammtur). Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð yfir 1,5 m² mýkófenólat mófetíl hylkjum í skammti sem nemur 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur). Þar sem sumar aukaverkanir koma oft fram í þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8) en hjá fullorðnum gæti þurft tímabundið að minnka skammta eða rjúfa meðferð; taka verður tillit til klínískra þátta sem skipta máli þ.m.t. hversu alvarlegar aukaverkanirnar eru.

Börn < 2 ára

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um öryggi og verkun hjá börnum undir 2 ára aldri. Þessar upplýsingar eru ófullnægjandi til að byggja á skammtaráðleggingar og því er notkun fyrir þennan aldurshóp ekki ráðlögð.

Notkun við hjartaígræðslur

Fullorðnir

Hefja á meðferð innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá hjartaþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn sem farið hafa í hjartaígræðslu.

Notkun við lifrarígræðslur

Fullorðnir

Gefa skal mýkófénólat mófetíl í æð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á Myclausen til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn sem farið hafa í lifrarígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ráðlagður skammtur sem nemur 1 g gefinn tvisvar á dag hjá nýrnaþegum og 1,5 g tvisvar á dag hjá hjarta- eða lifrarþegum hentar fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði $< 25 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$), þegar nokkuð er liðið frá ígræðslu, á að forðast að gefa stærri skammta en 1 g tvisvar á dag. Ennfremur skal fylgjast náið með þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum þótt nýrun taki seint við sér eftir aðgerð (sjá kafla 5.2). Ekki eru til staðar upplýsingar um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun

Mýkófénólsýra (MPA) er virka umbrotsefni mýkófénólats mófetíl. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta af Myclausen eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlaga skammta Myclausen eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirbyggjandi.

Börn

Engin gögn liggja fyrir um meðferð við fyrstu höfnun líffæris eða höfnun sem ekki minnkar við lyfjameðferð (refractory rejection) hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Varúðarráðstafanir sem gera á áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýkófénólat mofetíls hjá rottum og kaninum, á ekki að opna eða mylja hylkin til að koma í veg fyrir að duftinu í hylkjunum sé andað að sér eða það snert beint með húð eða slímhúð. Komi slík snerting fyrir, skal þvo húðina rækilega með sápu og vatni; augu skal skola með venjulegu vatni.

4.3 Frábendingar

- Ekki má nota Myclausen handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýkófénólat mofetíli, mýkófénólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn Myclausen hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).

- Ekki má nota Myclausen hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
- Ekki má hefja meðferð með Myclausen hjá konum á barneignaraldri ef ekki liggur fyrir neikvætt þungunarpróf, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota Myclausen á meðgöngu nema engin önnur meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota Myclausen hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxli

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið Myclausen, er hættara við að fá eitilæxli og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera tengd því hve mikil og langvinn bælingin er frekar en notkun tiltekinna efna. Almennt er ráðlagt að takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla á húðina með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.

Sýkingar

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á.m. Myclausen, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8). Meðal tækifærissýkinganna er dulin veiru endurvirkjun eins og lifrabólgu B eða lifrabólgu C endurvirkjun og sýkingar af völdum BK veiru og framsækinn fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilli (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) af völdum JC veiru. Lifrabólguvegna endurvirkjunar frá lifrabólgu B eða lifrabólgu C hafa verið skráð hjá smituðum sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð. Sýkingarnar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem lækna skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýkófénólsýra hefur frumuhemjandi áhrif á B- og T-eitilfrumur og því getur COVID-19 sjúkdómur orðið alvarlegri og á þá að íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð.

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun í tengslum við endurteknar sýkingar hjá sjúklingum sem fá mýkófénóláti mófetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar mýkófénóláti mófetíl var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttni hjá sjúklingum sem fá Mýkófénóláti mófetíl og fá endurteknar sýkingar. Ef um viðvarandi gammaglóbúlínlækkun er að ræða þannig að það skipti máli klínískt ætti að íhuga viðeigandi klínískar aðgerðir, með tilliti til öflugra frumudrepani áhrifa mýkófénólsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu Mýkófénóláti mófetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá öndunarfærum þegar mýkófénóláti mófetíl var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlki getur tengst gammaglóbúlínlækkun eða beinum áhrifum á lungu. Einnig hefur verið tilkynnt um stök tilvik millivefslungnasjúkdóms og bandvefsmyndunar í lungum, sem sum leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að rannsaka sjúklinga sem fá þrálát einkenni frá öndunarfærum, svo sem hósta eða mæði.

Blóð og ónæmiskerfi

Fylgjast á með sjúklingum á Myclausen varðandi hvítkornafæð sem getur tengst lyfinu sjálfu, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á Myclausen eiga að fara í heildarblóðkornatalningu vikulega fyrsta mánuðinn, tvisvar á mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðar og síðan einu sinni í mánuði út fyrsta árið. Ef hvítkornafæð kemur fram

(heildarfjöldi hvítkorna $< 1,3 \times 10^3$ /míkról), getur verið rétt að gera hlé á Myclausen meðferð eða stöðva hana.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu mýkófénólat mófetil ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Ekki er vitað hvernig mýkófénólat mófetil stuðlar að hreinum rauðkornabresti. Hreinn rauðkornabrestur getur gengið til baka þegar skammtar eru minnkaðir eða meðferð með Myclausen er hætt. Ekki á að breyta Myclausen meðferð nema undir viðeigandi eftirliti hjá líffæraþegum svo lágmarka megi hættu á höfnun á ígræðslu (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum sem fá Myclausen skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænt sár, blæðingu eða önnur merki um beinmergsbilun.

Láta skal sjúklinga vita að bólusetningar geti gefið minni árangur og að forðast eigi notkun lifandi, veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með Myclausen stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísu lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Meltingarfæri

Mýkófénólat mófetil hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar Myclausen er gefið sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

Mýkófénólat mófetil er IMPDH (inósín mónófosfat dehydógenasa) hemill Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hýpoxantín-gúanín fosfóríbósýl-transferasa (HGPRT), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar samsettri meðferð er breytt úr meðferð sem inniheldur ónæmisbælandi lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás mýkófénólsýru (MPA), t.d. cíklosporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sirolímus eða belatacept, eða öfugt, þar sem það getur valdið breytingum á útsetningu fyrir MPA. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA (t.d. kólestryramíns eða sýklalyfja) þar sem þau geta minnkað þéttni Myclausen í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5). Viðeigandi getur verið að viðhafa eftirlit með lækningalegri þéttni MPA (therapeutic drug monitoring) þegar skipt er um samsetta meðferð (t.d. úr cíklosporíni í takrólímus eða öfugt) eða til að tryggja fullnægjandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem tengist ónæmiskerfinu (t.d. hættu á höfnun, meðferð með sýklalyfjum, viðbót eða fjarlægingu lyfs sem milliverkar við lyfið).

Ekki er ráðlegt að gefa Myclausen samhliða azatíopríni þar sem slík samhliða gjöf hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um hlutfall áhættu og ávinnings mýkófénólati notkun mófetils í samsetningu með sírólímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna sýkingar (þ.m.t. ífarandi vefjasýkingu af völdum cytómegalóveiru) og hugsanlega blæðingar í meltingarvegi og lungnabjúg, í samanburði við yngri einstaklinga (sjá kafla 4.8).

Vanskapandi áhrif

Mýkófénólat hefur öflug vanskapandi áhrif á menn. Tilkynnt hefur verið um fósturlát (tíðni 45-49%) og meðfæddar vanskapanir (áætluð tíðni 23-27%) eftir útsetningu fyrir MMF á meðgöngu. Því má ekki nota Myclausen á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að

koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri um áhættuna og eiga þeir að fylgja ráðleggingum í kafla 4.6 (t.d. varðandi getnaðarvarnir og þungunarpróf) fyrir meðferð með Myclausen, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófénólat átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækninn ef hugsanlegt er að þungun hafi orðið.

Getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

Vegna traustra klínískra upplýsinga sem sýna mikla hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum ef mýcófénólat mófetíl er notað á meðgöngu á að gera allar hugsanlegar ráðstafanir til að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en Myclausen meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis til að lágmarka hættu á að getnaðarvarnir bregðist og óæskilegum þungunum.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla í kafla 4.6.

Fræðsluefni

Markaðsleyfishafi mun útbúa fræðsluefni til heilbrigðisstarfsmanna til að auðvelda þeim að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur verði útsett fyrir mýcófénólati í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðsluefninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófénólats og veitt ráðgjöf um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og þörf fyrir þungunarpróf. Læknar eiga að veita konum á barneignaraldri ítarlega ráðgjöf um vansköpunarhættu og getnaðarvarnir og karlkyns sjúklingum eftir því sem við á.

Aðrar varúðarráðstafanir

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að notkun mýcófénólats er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófénólats er hætt.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acíklóvír

Blóðþéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýcófénólat mófetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólglykúróníðs mýcófénólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8 %) og eru ekki taldar klínískt marktækar. Þar sem blóðþéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og blóðþéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýcófénólat mófetíl og acíklóvír, eða forlyf þess, t.d. valacíklóvír, keppi um útskilnað með píplaseytingu og frekari aukning á blóðþéttni beggja lyfja getur þá komið fram.

Sýrubindandi lyf og prótónpumpuhemlar

Minnkuð útsetning fyrir MPA hefur sést þegar sýrubindandi lyf, svo sem magnesíum hýdroxíð og álhýdroxíð, og prótónpumpuhemlar, þ.m.t. lansóprazol og pantóprazol, voru gefin samtímis mýcófénólati mófetíl. Enginn marktækur munur sást þegar borin var saman tíðni höfnunar ígræðslu og tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) milli sjúklinga sem fengu mýcófénólati mófetíl ásamt prótónpumpuhemlum og sjúklinga sem fengu mýcófénólati mófetíl án prótónpumpuhemla. Þessar niðurstöður styðja að það sama eigi við um öll sýrubindandi lyf, þar sem minnkun á útsetningu þegar mýcófénólati mófetíl er gefið samtímis magnesíum hýdroxíði og álhýdroxíði er verulega minni en þegar mýcófénólati mófetíl er gefið samtímis prótónpumpuhemlum.

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestýramín, cíklosporín A, sýklalyf)

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta

dregið úr áhrifum Myclausen.

Kólestryramín

Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýkófénóláti mófetíl hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum sem áður höfðu fengið 4 g af kólestryramíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir MPA um 40 % (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf þar sem það getur dregið úr áhrifum Myclausen.

Cíklósporín A

Mýkófénólát mófetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf cíklósporíns A (CsA). Hins vegar má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA ef samhliða gjöf CsA er stöðvuð. CsA hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA, sem leiðir til 30-50 % minni útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaigræðslu og hafa fengið mýkófénólát mófetíl og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímús eða belatacept og svipaða skammta af mýkófénólát mófetíl (sjá einnig kafla 4.4). Á hinn bóginn má búast við breytingum á útsetningu fyrir MPA þegar skipt er um meðferð úr CsA í einhver þeirra ónæmisbælandi lyfja sem ekki hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA.

Sýklalyf sem útrýma bakteríum sem framleiða β -glúkúrónídasa í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókínólón og sýklalyf úr flokki penicillínlyfja) geta haft áhrif á lifrar-þarma hringrás MPAG/MPA og þannig leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir MPA. Upplýsingar liggja fyrir um eftirtalin sýklalyf:

Cíprófloxacín eða amoxicillín með klavúlansýru

Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni MPA rétt áður en skammtur er gefinn (lágþéttni) sem nemur um 50% hjá nýrnaþegum næstu daga eftir að byrjað er að gefa cíprófloxacín eða amoxicillín ásamt klavúlansýru til inntöku. Áhrifin dvínuðu yfirleitt með áframhaldandi sýklalyfjanotkun og hurfu yfirleitt nokkrum dögum eftir að meðferð með sýklalyfjum var hætt. Ekki er víst að breytingin á gildinu rétt áður en skammtur er gefinn endurspegli nákvæmlega breytingar á heildarútsetningu fyrir MPA. Því á venjulega ekki að þurfa að breyta skammti Myclausen ef ekki liggur fyrir klínísk vísbending um vanstarfsemi ígræðslu. Hins vegar á að fylgjast vel með á meðan samsetningin er gefin og í stuttan tíma eftir sýklalyfja meðferð.

Norfloxacín og metronidazól

Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu mýkófénólát mófetíl samhliða norfloxacín eða metronidazól. Hins vegar ef norfloxacín og metronidazól voru gefin saman minnkaði útsetning fyrir MPA um u.þ.b. 30% eftir einn skammt af mýkófénólát mófetíl.

Trímetóprím/súlfametoxazól

Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

Lyf sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu (t.d. ísavúkónazól, telmisartan)

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu MPA geta breytt útsetningu fyrir MPA. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samhliða Myclausen.

Ísavúkónazól

Við samhliða gjöf ísavúkónazóls sást 35% aukning á $AUC_{0-\infty}$ fyrir MPA.

Telmisartan

Samtímis gjöf telmisartans og mýkófénólát mófetíl leiddi til u.þ.b. 30 % minnkunar á þéttni MPA. Telmisartan breytir brotthvarfi MPA með því að örva tjáningu PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), sem síðan leiðir til aukinnar tjáningar og virkni úridín dífosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu mýkófénólát mófetíl með og án samtímis gjafar telmisartans sáust engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

Gancíklóvír

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýkófenóláti mófetíl til inntöku og gancíklóvíri í æð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahlvörf mýkófenólats mófetíls (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnápíplaseytingu) leiði til aukningar á styrkleika MPAG og gancíklóvírs. Ekki er gert ráð fyrir neinni meiri háttar breytingu á lyfjahlvörfum MPA og ekki er farið fram á skammtaáðlögun á Myclausen. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá Myclausen og gancíklóvír eða forlyf þess, t.d. valgancíklóvír, samhliða skal fylgjast með skammtaráðleggingum fyrir gancíklóvír og hafa á góða gát á sjúklingum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Samtímis gjöf mýkófenólats mófetíl og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfhrif eða lyfjahlvörf getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

Rífampisín

Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka cíklósporín, dró samhliða gjöf Myclausen og rífampisíns úr útsetningu fyrir MPA (AUC₀₋₁₂ klst.) um 18% til 70%.. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga Myclausen skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampisín er gefið samhliða.

Sevelamer

30 % minnkun á C_{max} og 25 % minnkun á AUC₀₋₁₂ klst fyrir MPA kom fram þegar Myclausen var gefið samhliða sevelamer en án klínískra afleiðinga (t.d. höfnun á ígræðslu). Hins vegar er ráðlagt að gefa Myclausen að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða þremur klukkustundum eftir inntöku sevelamer til að minnka áhrif á frásog MPA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir Myclausen með fosfatbindandi lyfjum öðrum en sevelamer.

Takrólímus

Hjá lifrarþegum sem hófu meðferð með mýkófenóláti mófetíl og takrólímus hafði samhliða gjöf takrólímus ekki áhrif sem máli skipti á AUC og C_{max} fyrir MPA, virka umbrotsefnið í mýkófenóláti mófetíl. Aftur á móti kom fram um 20 % aukning á takrólímus AUC þegar lifrarþegar sem tóku takrólímus fengu marga skammta af Myclausen (1,5 g tvisvar á dag). Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar Myclausen ekki breyta þéttni takrólímus (sjá einnig kafla 4.4).

Lifandi bóluefni

Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóluefni. Mótefnasvörun við öðrum bóluefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Hugsanlegar milliverkanir

Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýkófenóláti mófetíl hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnápíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með píplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýkófenólats stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en Myclausen meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis.

Meðganga

Ekki má nota Myclausen á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Ekki má hefja meðferð fyrir en neikvætt þungunarpróf liggur

fyrir, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu.

Við upphaf meðferðar verður að upplýsa kvenkyns sjúklinga sem geta eignast börn um aukna hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum og veita þeim ráð varðandi getnaðarvarnir og fyrirhugaðar barneignir.

Áður en meðferð með Myclausen er hafin þurfa kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri að hafa sýnt neikvæða niðurstöðu úr tveimur þungunarprófum á sermi eða þvagi, með næmi a.m.k. 25 mIU/ml, svo ekki komi til óafvitandi útsetningar fósturs fyrir mýcófénólati. Ráðlagt er að framkvæma seinna prófið 8 – 10 dögum eftir fyrra prófið. Ef grætt er í líffæri úr látnum líffæragjafa og ekki er mögulegt að gera tvö þungunarpróf með 8-10 daga millibili áður en meðferð hefst (vegna tímasetningar þess að gjafalíffæri sé tiltækt) á að gera þungunarpróf rétt áður en meðferð hefst og annað 8-10 dögum síðar. Endurtaka á þungunarpróf eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef sjúklingur lætur vita að hlé hafi orðið á notkun getnaðarvarna). Ræða á niðurstöður allra þungunarprófa við sjúklinginn. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.

Mýcófénolat hefur öflug vanskapani áhrif á menn og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;

- Tilkynt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénolat mofetili, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófénolat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénolat mofetili á meðgöngu (samanborið við 2 til 3 % hjá lifandi fæddum börnum í heildarþýðinu og u.þ.b. 4% til 5% hjá lifandi fæddum börnum líffæraþega sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum en mýcófénolat mofetili).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir Myclausen ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynt um eftirtaldar vanskapanir:

- Vanskapanir á eyrum (t.d. óeðlilega lagað eða ekkert ytra eyra), lokun á hlust (miðeyra);
- Vanskapanir í andliti, svo sem skarð í vör, klofinn góm, lítinn neðri kjálka (micrognathia) og breitt bil milli augna (hypertelorism);
- Vanskapanir á augum (t.d. augnloksglufa (coloboma));
- Meðfæddur hjartasjúkdómur, svo sem op á milli gátta eða slegla;
- Vanskapanir á fingrum (t.d. fjölfingrun (polydactyly), samgrónir fingur (syndactyly));
- Vanskapanir á barka og vélinda (t.d. vélindalokun (oesophageal atresia));
- Vanskapanir á taugakerfi svo sem klofinn hryggur.
- Óeðlileg nýru.

Auk þess hefur verið skýrt frá eftirtöldum vansköpunum í einstökum tilfellum:

- lítil augu (microphthalmia);
- meðfæddur gúll í æðlaflækju í heila (congenital choroid plexus cyst);
- skortur á myndun glæruhimnu í heila (septum pellucidum agenesis);
- kortur á myndun lyktartaugar (olfactory nerve agenesis).

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófénólsýra skilst út í brjóstamjólki. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófénólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að nota Myclausen hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Karlar

Þær takmörkuðu klínísku upplýsingar sem eru tiltækar benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður fyrir mýcófénolat mofetili.

MPA hefur öflug vanskapandi áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknnum sýna að hámarks magn MPA sem hugsanlega gæti borist í kvenkyns maka með sæði sé svo lítið að ólíklegt sé að það hefði áhrif. Sýnt hefur verið fram á að mýkófénolat hefur eituráhrif á erfðaeefni í dýrarannsóknnum í þéttni sem er eingöngu lítillega meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eituráhrifum á erfðaeefni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldar varúðarráðstafanir: Karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf og kvenkyns mökum þeirra er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð karlkyns sjúklingsins stendur og í alls 90 daga eftir að notkun mýkófénolat mofetíls er hætt. Upplýsa á karlkyns sjúklinga sem eru færir um að geta barn um hugsanlega áhættu tengda því og þeir eiga að ræða hana við heilbrigðisstarfsmann með viðeigandi þjálfun.

Frjósemi

Mýkófénolat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta til inntöku sem námu allt að 20 mg/kg/dag. Altæk útsetning við þennan skammt er 2-3 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag hjá nýrnaþegum og 1,3-2 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag hjá hjartaþegum. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum öllu skammtar til inntöku sem námu 4,5 mg/kg/dag vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eituráhrifa hjá móður. Altæk útsetning við þennan skammt var um 0,5 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlun hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mýkófénolat mofetíl hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Mýkófénolat mofetíl getur valdið syfju, rugli, sundli, skjálfta og lágþrýstingi og sjúklingum er því ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Niðurgangur (allt að 52,6%), fækkun hvítra blóðkorna (allt að 45,8%), bakteríusýkingar (allt að 39,9%) og uppköst (allt að 39,1%) voru meðal algengustu og/eða alvarlegustu aukaverkana sem tengdust gjöf mýkófénolat mofetíls ásamt cýklósporíni og barksterum. Einnig eru vísbendingar um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Vegna mikils munar á tíðni sumra aukaverkana eftir því hvers kyns líffæraígræðslu var um að ræða er tíðni tilgreind sérstaklega fyrir sjúklinga sem fengu nýrna-, lifrar- og hjartaígræðslu.

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra			
Bakteríusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Sveppasýkingar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Frumdýrasýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Veirusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			
Góðkynja æxli í húð	Algengar	Algengar	Algengar
Eitilæxli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Eitilfrumkrabbamein	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æxli	Algengar	Algengar	Algengar
Húðkrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hreinn rauðkornabrestur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flekkblæðing	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafjöld	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýndareitilæxli (pseudolymphoma)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðflagnafæð	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Efnaskipti og næring			
Blóðsýring	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkólesterólhækkun	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðsykurhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Fitudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Blóðkalíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðmagnesíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þyngdarminnkun	Algengar	Algengar	Algengar
Geðræn vandamál			
Rugl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Þunglyndi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óróleiki	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
Kvíði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óeðlilegar hugsanir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Taugakerfi			
Sundl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofstæling vöðva	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Náladofi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnhöfgi	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar	Algengar
Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Hjarta			
Hraðsláttur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æðar			
Háþrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lágþrýstingur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitlablöðrur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Segamyndun í bláæðum	Algengar	Algengar	Algengar
Æðavíkkun	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Berkjuskúlkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Fleiðrúvökvi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bandvefsmýndun í lungum	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri			
Þaninn kviður	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristilbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingartruflanir	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Vélinðabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Ropi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Vindgangur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Magabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Sár í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Ofvöxtur tannholds	Algengar	Algengar	Algengar
Garnastífla	Algengar	Algengar	Algengar
Sáramyndun í munni	Algengar	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Munnbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ónæmiskerfi			
Ofnæmi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Gammaglóbúlínskortur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat dehydrógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrabólga	Algengar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Gula	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Húð og undirhúð			

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Bólur	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hárlos	Algengar	Algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofvöxtur í húð	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Stoðkerfi og bandvefur			
Liðverkir	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Máttleysi í vöðvum	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Nýru og þvægfæri			
Hækkað gildi kreatínins í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkað gildi þvægefnis í blóði	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóð í þvægi	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Skert nýrnastarfsemi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Þróttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kuldahrollur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bjúgur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðslit	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lasleiki	Algengar	Algengar	Algengar
Verkur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hiti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brátt bólgueilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing valinna aukaverkana

Illkynja sjúkdómar

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu mýkófenólati mófetíl, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). Í upplýsingum um öryggi nýrna- og hjartaþega sem spanna þrjú ár komu ekki fram neinar breytingar á tíðni illkynja sjúkdóma samanborið við upplýsingar sem spönnuðu eitt ár. Lifrarþegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

Sýkingar

Allir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eru í aukinni hættu á bakteríu-, veiru- og sveppasýkingum (sem sumar geta verið banvænar), þ.m.t. tækifærissýkingum og endurvirkjun dulinna veirusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartaþelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mýkóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu mýkófenólat mófetíl (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum á nýrnaþegum, hjartaþegum og lifrarþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, CMV veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%. Tilkynt hefur verið um tilvik nýrnakvilla sem tengdust BK-veiru auk tilvika ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) sem tengdust JC-veiru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. mýkófenólat mófetíli.

Blóð og eitlar

Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð, tengist mýkófenólat mófetíli og getur hún leitt til eða átt þátt í því að sýkingar eða blæðing komi upp (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um kyrningahrap (agranulocytosis) og daufkyrningafæð og er því ráðlagt að fylgjast reglulega með sjúklingum sem fá mýkófenólat mófetíl (sjá kafla 4.4). Tilkynt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia)

og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mýkófénólat mófetíli og hafa þessir kvillar í sumum tilvikum reynst banvænir. Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu mýkófénólat mófetíl (sjá kafla 4.4). Vart hefur orðið við einstök tilvik um óeðlilega myndun daufkyrninga, að meðtöldu áunnu Pelger-Huet frábrigði, hjá sjúklingum sem fengið hafa mýkófénólat mófetíl. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknnum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem merki um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá mýkófénólat mófetíl.

Meltingarfæri

Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýkófénólat mófetíls. Í klínísku lykilrannsóknunum var algengt að tilkynnt væri um sár í munni, vélinda, maga, skeifugörn og smáþörmum, sem oft voru erfiðari viðfangs vegna blæðingar, auk blóðugra uppkasta, sortusaurs og blæðandi maga- eða ristilbólgu. Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri voru hins vegar niðurgangur, ógleði og uppköst. Holsjarrannsóknir á sjúklingum með niðurgang sem tengdist mýkófénólat mófetíli hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisnunar í smáþörmum (intestinal villous atrophy) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. ofsabjúg og bráðaofnæmisviðbrögð.

Meðganga, sængurlega og burðarmál

Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir mýkófénólat mófetíli, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Meðfæddir kvillar

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir mýkófénólat mófetíli ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, sjá nánar í kafla 4.6.

Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti

Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm og bandvefsmýndun í lungum hjá sjúklingum sem fengu mýkófénólat mófetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum og olli það stundum dauða. Einnig hefur verið tilkynnt um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá börnum og fullorðnum.

Ónæmiskerfi

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá mýkófénólati mófetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengt var að tilkynnt væri um bjúg, þ.m.t. á útlimum, andliti og pung, í lykilrannsóknunum. Einnig var mjög algengt að tilkynnt væri um verki í stoðkerfi, svo sem vöðvaverki og verki í hálsi og baki.

Bráðu bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína hefur verið lýst eftir markaðssetningu lyfsins, sem þverstæðukenndum bólguvaldandi viðbrögðum tengdum mýkófénólat mófetíli og mýkófénólsýru og einkennist af hita, liðverk, liðbólgu, vöðvaverkjum og hækkuðum gildum bólguvísa. Í birtum tilvikaskýrslum er lýst hröðum bata eftir að notkun lyfsins var hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Tegund og tíðni aukaverkana í klínískri rannsókn sem tók til 92 sjúklinga á aldrinum 2 til 18 ára sem gefið var 600 mg/m² af mýkófénólat mófetíl til inntöku tvisvar á dag voru almennt svipaðar og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af mýkófénólati mófetíli tvisvar á dag. Hins vegar, voru eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir algengari hjá börnum, sérstaklega börnum yngri en 6 ára að aldri, samanborið við fullorðna: Niðurgangur, blóðsýking, hvítfrumnafeð, blóðleysi og sýking.

Aldraðir

Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá mýkófénólat mofetíl sem hluta af samsettri ónæmisbælandi meðferð geta verið í meiri hættu á að fá vissar sýkingar (m.a. CMV vefjaífarandi sjúkdóm) og hugsanlega maga- og þarmablæðingu og lungnabjúg en yngri einstaklingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Tilkynningar um ofskömmtun með mýkófénólati mofetíl hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í mörgum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Í þeim ofskömmtunartilvikum þar sem tilkynnt var um aukaverkanir eru þær innan þekkts ramma um öryggi lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmtun með mýkófénólati mofetíl gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4). Ef daufkyrningafæð kemur fram á að hætta að gefa Myclausen eða minnka skammt (sjá kafla 4.4).

Ekki er hægt búast við að blóðskilun fjarlægi svo mikið af MPA eða MPGA að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryramín, geta fjarlægt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, ATC flokkur: L04AA06

Verkunarháttur

Mýkófénólat mofetíl er 2-morfólínetyl ester af MPA. MPA er sértækur og afturkræfur hemill á virkni IMPDH, án samkeppni, og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcleótíðs án þess að tengjast DNA. Þar sem T- og B-eitilfrumur geta ekki fjölgað sér án *de novo* nýmyndunar purína meðan aðrar frumur geta notað endurnotkunarferli, eru frumubælandi áhrif MPA meiri á eitilfrumur en aðrar frumur.

Auk þess að hindra virkni IMPDH og valda þannig skorti á eitilfrumum hefur MPA áhrif á varðstöðvar (checkpoints) sem stýra efnaskipum eitilfrumna. Með því að nota CD4+ T-eitilfrumur úr mönnum hefur verið sýnt fram á að MPA breytir umritunarvirkni í eitilfrumum úr fjölgunarástandi í niðurbrotsferla sem skipta máli fyrir efnaskipti og lifun og leiða til vanvirkni T-eitilfrumna, þannig að þær svara ekki lengur sértækum mótefnavaka sínum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogast mýkófénólat mofetíl hratt og vel og breytist í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnaígræðslu, tengist virkni mýkófénólats mofetíl til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýkófénólats mofetíl eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94 % miðað við mýkófénólat mofetíl í æð. Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásög (AUC fyrir MPA) mýkófénólats mofetíl var þegar það var gefið nýrnaþegum í skömmtum sem námu 1,5 g tvisvar á dag. Þó dró úr Cmax fyrir MPA um 40 % þegar matur var til

staðar. Mýkófenolat mófetíl mælist ekki almennt í plasma eftir gjöf til inntöku.

Dreifing

Vegna endurupptöku í þörmum eykst blóðþéttni MPA venjulega aftur um 6-12 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Lækkun á AUC fyrir MPA sem nemur um 40 % tengist samhliða gjöf kólestryramíns (4 g þrisvar á dag), sem bendir til þess að um umtalsverða lifrar - þarmahringrás sé að ræða.

MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97 % bundið albúminu í plasma.

Stuttu eftir ígræðslu (< 40 dögum eftir ígræðslu) var meðal AUC fyrir MPA um 30% lægra og C_{max} um 40% lægra en þegar lengra var liðið frá ígræðslu (3-6 mánuðum eftir ígræðslu) hjá nýrna-, hjarta- og lifrarþegum.

Umbrot

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa (ísóensímans UGT1A9) og myndar óvirkt fenólglukúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítill háttar magn af acýlglukúróníði (AcMPAG). AcMPAG er lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýkófenolat mófetíls (niðurgangi, hvítfrumnafeð)

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1 % af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýkófenolat mófetíli sem tekinn er inn endurheimtist algjörlega, 93 % af gefnum skammti endurheimtist í þvagi og 6 % í saur. Megnið (um 87 %) af gefnum skammti skilst út í þvagi sem MPAG.

Í klínískum styrkleikum er ekki hægt að fjarlægja MPA og MPAG með blóðskilun. Þó er hægt að fjarlægja MPAG í litlum mæli þegar blóðþéttni MPAG er mikil (> 100 míkróg/ml).

Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryramín, minnka AUC fyrir MPA með því að breyta lifrar - þarmahringrás lyfsins (sjá kafla 4.9).

Afdrif MPA ráðast af nokkrum flutningskerfum. Pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (organic anion-transporting polypeptides, OATP) og prótein sem tengist fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) eiga þátt í afdrifum MPA; ísóform OATP, MRP2 og prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (breast cancer resistance protein, BCRP) eru flutningsprótein sem tengjast útskilnaði glúkúróníða í galli. Prótein sem veldur fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance protein 1, MDR1) getur einnig flutt MPA, en framlag þess virðist einskorðað við frásog. Í nýrum eiga MPA og umbrotsefni þess öflugar milliverkanir við flutningskerfi fyrir lífrænar anjónir í nýrum.

Lifrar-þarmahringrás (enterohepatic recirculation) truflar nákvæma ákvörðun á breytum sem lýsa afdrifum MPA; eingöngu er hægt að gefa upp sýnileg (apparent) gildi. Hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum og sjúklingum með sjálfsöfnæmissjúkdóma sást úthreinsun sem var u.þ.b. 10,6 l/klst og 8,27 l/klst, í þeirri röð, og helmingunartími sem var 17 klst. Meðalgildi fyrir úthreinsun voru hærri hjá líffæraþegum (á bilinu 11,9-34,9 l/klst) og meðalgildi helmingunartíma lægri (5-11 klst) og var lítill munur á nýrna-, lifrar- og hjartaþegum. Einstaklingsmunur var á þessum breytum fyrir brotthvarf eftir því hvaða aðra meðferð með ónæmisbælandi lyfjum sjúklingarnir fengu, tíma frá líffæraígræðslu, þéttu albúmins í plasma og nýrnastarfsemi. Þessir þættir skýra hvers vegna sýnileg útsetning er minni þegar Myclausen er gefið samhliða cíklosporíni (sjá kafla 4.5) og hvers vegna þéttu lyfsins í plasma hefur tilhneigingu til að aukast með tímanum, frá því sem sést fyrst eftir líffæraígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn þar sem einn skammtur var gefinn (6 einstaklingar í hópi) var meðal AUC fyrir MPA hjá einstaklingum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi

(gauklasíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m²) 28–75 % hærra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir MPAG eftir einn skammt var 3–6 sinnum hærra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi eða heilbrigðum einstaklingum, en það er í samræmi við þekktan nýrnaútskilnað MPAG. Áhrif margra skammta af mýkófenóláti mófetíl á sjúklinga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Seinkun á að nýru taki við sér

Hjá sjúklingum sem urðu fyrir því að nýrun tóku ekki við sér strax eftir ígræðslu var meðal AUC fyrir MPA_{0-12 klst.} sambærilegt við það sem var hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Meðal AUC fyrir MPA_{0-12 klst.} var 2-3 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Fram getur komið tímabundin hækkun á óbundna hlutanum og blóðþéttni MPA hjá sjúklingum þar sem nýrun tóku ekki strax við sér. Ekki virðist þurfa að aðlaga Myclausen skammta.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með skorpulifur af völdum áfengisneyslu hafði lifrarsjúkdómurinn tiltölulega lítil áhrif á MPA glúkúróníðtengingu í lifur. Áhrif lifrarsjúkdóms á þessa ferla fara sennilega eftir viðkomandi sjúkdómi. Áhrif gætu verið önnur við lifrarsjúkdóm með ríkjandi skemmdir á gallvegum, svo sem við gallskorpulifur á byrjunarstigi.

Börn

Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá 49 börnum (á aldrinum 2 til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m² af mýkófenóláti mófetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu mýkófenólát mófetíl skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period). AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá börnum og fullorðnum.

Aldraðir

Ekki hefur sést munur á lyfjahvörfum mýkófenólát mófetíls og umbrotsefna þess hjá öldruðum (≥65 ára) og yngri líffæraþegum.

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur

Rannsókn á samtímis töku mýkófenóláts mófetíl (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etínýlestradíól (0,02 mg til 0,04 mg) og levónorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eða gestóden (0,05 mg til 0,10 mg) hjá 18 konum, sem ekki höfðu farið í líffæraflutning (tóku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif mýkófenóláts mófetíl á bælandi áhrif getnaðarvarnartaflanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á sermi þéttni LH, FSH og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka mýkófenólát mófetíls hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunalíkönnum var mýkófenólát mófetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýrarannsóknnum á krabbameinsmyndun leiddi til um 2–3 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem vart varð við hjá nýrnaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 2 g/dag og 1,3–2 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem sást hjá hjartaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 3 g/dag.

Tvær prófanir á eituráhrifum á gen (in vitro prófun á eitolæxlum í músnum og in vivo músa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýkófenólát mófetíl valdi afbrigðileika á litningum. Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun nukleótíða í næmum frumum. Önnur in vitro próf til greiningar á stökkbreytandi áhrifum á gen sýndu ekki fram á eituráhrif á gen.

Í rannsóknnum á vansköpun hjá rottum og kanínum var um uppsög efna og vanskapanir að ræða í

fóstrum hjá rottum við 6 mg/kg/dag (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kanínum við 90 mg/kg/dag (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahauall) án eituráhrifa á móður. Magn í líkamanum við þessi gildi jafngildir nokkurn veginn eða er minna en 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega (sjá kafla 4.6).

Blóðmyndunar- og eitlakerfi voru þau líffæri sem fyrst og fremst urðu fyrir áhrifum í rannsóknum á eituráhrifum mykófenólats mófetíl hjá rottum, músum, hundum og öpum. Áhrif þessi komu fram við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagðan skammt sem nam 2 g/dag hjá nýrnaþegum. Áhrif á meltingarfæri sáust hjá hundum við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagða skammta. Áhrif á meltingarfæri og nýru sem voru í samræmi við vessapurrd sáust líka hjá öpum við hæsta skammt (magn í líkamanum sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mykófenólats mófetíl utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Forhleypt sterkja (maís)
Natríumkroskarmellósi
Póvídón (K-30)
Magnesíum sterat

Skel hylkis

Gelatína
Títan tvíoxíð (E 171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC-ál þynnupakkning sem inniheldur 10 hörð hylki.

Hver askja inniheldur annaðhvort 100 eða 300 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Þýskalandi
Sími: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/647/003-004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. október 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. maí 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við

• **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal ná samkomulagi við lyfjafyrirvöld viðkomandi ríkis um innihald og uppsetningu fræðsluefnis og spurningalista til að fylgja eftir þungunum, þ.m.t. kynningarefni, dreifingarleiðir og aðrir þættir fræðsluáætlunar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að tryggja að heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum sé kunnugt um vanskapandi og stökkbreytingavaldandi áhrif lyfsins, þörfina fyrir þungunarpróf áður en meðferð með Myclausen hefst, þörfina fyrir getnaðarvarnir hjá bæði körlum og konum og hvað gera skal ef til þungunar kemur meðan á meðferð með Myclausen stendur.

Í hverju aðildarríki þar sem Myclausen er markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar sem búast má við að ávísi, afgreiði eða noti Myclausen fái eftirtalið fræðsluefni:

Fræðsluefni handa heilbrigðisstarfsfólki
Upplýsingar handa sjúklingum

Fræðsluefni handa heilbrigðisstarfsfólki á að innihalda:

Samantekt á eiginleikum lyfs
Leiðbeiningar handa heilbrigðisstarfsfólki

Upplýsingar handa sjúklingum eiga að innihalda:

Fylgiseðil
Leiðbeiningar handa sjúklingum

Taka á fræðsluefnið í notkun innan fjögurra mánaða frá því að þessu ferli er lokið og skal það innihalda eftirtalin lyklatríði:

Útbúa á mismunandi efni fyrir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga. Fyrir sjúklinga á að aðskilja á viðeigandi hátt texta sem ætlaður er körlum og texta sem ætlaður er konum. Leiðbeiningarnar eiga að taka til eftirtalinna efnisþátta:

- Í inngangi hvers leiðbeiningabæklings á að upplýsa lesandann um að tilgangurinn sé að skýra frá því að forðast verði að fóstur verði útsett fyrir lyfinu og hvernig eigi að lágmarka hættu á fæðingargöllum og fósturláti sem tengist mýcófénólat mofetíli. Útskýra á að þó bæklingurinn sé mjög mikilvægur innihaldi hann ekki tæmandi upplýsingar um mýcófénólat mofetíl og að einnig þurfi að lesa vandlega samantekt á eiginleikum lyfs (heilbrigðisstarfsmenn) og fylgiseðil sem fylgir með lyfinu (sjúklingar).
- Bakgrunnsupplýsingar um vanskapandi og stökkbreytandi áhrif mýcófénólat mofetíls hjá mönnum. Í þessum kafla eru mikilvægar bakgrunnsupplýsingar um vanskapandi og stökkbreytandi áhrif mýcófénólat mofetíls. Þar er greint ítarlega frá eðli og umfangi áhættunnar, í samræmi við upplýsingarnar í samantekt á eiginleikum lyfs. Upplýsingarnar í þessum kafla munu auðvelda réttan skilning á hættunni og útskýra rökin fyrir þeim ráðstöfunum sem gera þarf til að forðast þungun. Í leiðbeiningunum á einnig að taka fram að sjúklingar megi ekki gefa öðrum lyfið.
- Ráð handa sjúklingum: Í þessum kafla á að leggja áherslu á ítarlegar, fræðandi og samfelldar samræður sjúklinga við heilbrigðisstarfsmenn um hættu sem stafar af mýcófénólat mofetíli á meðgöngu og viðeigandi aðgerðir til að draga úr henni, þ.m.t. önnur meðferðarræði ef við á. Leggja á áherslu á nauðsyn þess að stýra því hvort og hvenær þungun verður.
- Nauðsyn þess að forðast að fóstur verði útsett fyrir lyfinu: Þörf fyrir getnaðarvarnir hjá sjúklingum á barneignaraldri fyrir meðferð með mýcófénólat mofetíli, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Útskýra á þörf fyrir getnaðarvarnir hjá karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf (þ.m.t. þeim sem hafa gengist undir sáðrásarrof) og konum á barneignaraldri. Leggja á ríka áherslu á þörf fyrir getnaðarvarnir fyrir meðferð með mýcófénólat mofetíli, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur, þ.m.t. nákvæmlega hve lengi þarf að halda notkun getnaðarvarna áfram eftir að meðferð er hætt.

Auk þess á í texta fyrir konur að útskýra kröfur um þungunarpróf áður en meðferð með mýcófénólat mofetíli hefst og meðan á henni stendur, þ.m.t. ráðleggingar um tvö neikvæð þungunarpróf áður en meðferð hefst og mikilvægi þess að þau séu rétt tímasett. Einnig á að útskýra nauðsyn þess að halda áfram að gera þungunarpróf meðan á meðferðinni stendur.

- Ráðleggingar um að sjúklingar eigi ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að meðferð með mýcófénólat mofetíli er hætt. Ennfremur að karlar eigi ekki að gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 90 daga eftir að meðferð með mýcófénólat mofetíli er hætt.
- Ráðleggingar um viðbrögð ef þungun verður eða grunur leikur á að þungun hafi orðið meðan á meðferð með mýcófénólat mofetíli stendur eða skömmu eftir að henni er hætt. Upplýsa á sjúklinga um að þeir eigi ekki að hætta að taka mýcófénólat mofetíl heldur hafa tafarlaust samband við lækni sinn. Útskýra á að rétt viðbrögð, sem byggjast á einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu, verði ákveðin í hverju tilviki eftir samræður sjúklings og læknis.

Auk þess á að útbúa, í samráði við lyfjafirvöld viðkomandi ríkis, spurningalista til að fylgja eftir þungunum, sem tekur til ítarlegra upplýsinga um útsetningu fyrir lyfinu á meðgöngu, þ.m.t. tímasetningar og skammta, meðferðarlengd fyrir og eftir þungun, lyf sem tekin eru samtímis, þekktu hættu á vansköpunum og ítarlegra upplýsinga um meðfæddar vanskapanir, og taka hann í notkun innan fjögurra mánaða frá því að þessu ferli er lokið.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Myclausen 500 mg filmuhúðaðar töflur.
Mýkófenólat mófetíl.

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg af mýkófenólafi mófetíl.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

50 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með Myclausen filmuhúðaðar töflur.
Töflurnar má hvorki brjóta né mylja.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum ónotuðum lyfjavörum eða úrgangsefnum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/647/001

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Myclausen 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Myclausen 500 mg filmuhúðaðar töflur.
Mýkófenólat mófetíl.

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg af mýkófenólafi mófetíl.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

150 filmuhúðaðar töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með Myclausen filmuhúðaðar töflur.
Töflurnar má hvorki brjóta né mylja.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum ónotuðum lyfjavörum eða úrgangsefnum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/647/002

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskytt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Myclausen 500 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

Myclausen 500 mg filmhúðaðar töflur.
Mýkófénólat mófetíl.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Passauer Pharma GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Myclausen 250 mg hylki, hörð.
Mýkófenólat mófetíl.

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg af mýkófenólafi mófetíl.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 hörð hylki
300 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með Myclausen hylki.
Ekki má opna eða mylja hylkin og anda að sér duftinu sem er innan í hylkinu og forðist snertingu við húð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA

ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum ónotuðum lyfjavörum eða úrgangsefnum í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/647/003 (100 hörð hylki)
EU/1/10/647/004 (300 hörð hylki)

13. LOTUNÚMER

Lota

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Myclausen 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

Myclausen 250 mg hylki, hörð.
Mýkófenólat mófetíl.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Passauer Pharma GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda sjúkling

Myclausen 500 mg filmuhúðaðar töflur Mýkófénólat mófetíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið, því hann inniheldur mikilvægar upplýsingar fyrir þig.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Myclausen og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Myclausen
3. Hvernig nota á Myclausen
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Myclausen
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Myclausen og við hverju það er notað

Myclausen inniheldur mýkófénólat mófetíl.

- Það tilheyrir flokki ónæmisbælandi lyfja.

Myclausen er notað til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu líffæri.

- Nýra, hjarta eða lifur.

Myclausen ætti að nota með öðrum lyfjum:

- Cíklósporíni og barksterum.

2. Áður en byrjað er að nota Myclausen

AÐVÖRUN

Mýkófénólat veldur fæðingargöllum og fósturláti. Konur á barneignaraldri verða að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir.

Læknirinn mun ræða við þig og láta þig fá skriflegar upplýsingar, einkum um áhrif mýkófénólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum.

Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækninn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýkófénólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðgangi og brjóstgjöf“.

Ekki má taka Myclausen

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýkófénólati mófetíl, mýkófénólsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins. (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki lagt fram neikvætt þungunarpróf áður en þú fékkst ávísað lyfinu, þar sem mýkófénólat veldur fæðingargöllum og fósturláti.
- ef þú ert þunguð, fyrirhugar að verða þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð
- ef þú notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá „Meðgangi, getnaðarvarnir og brjóstgjöf“
- ef þú ert með barn á brjósti.

Taktu ekki lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Myclausen.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu tafarlaust við lækinn áður en meðferð með Myclausen er hafin:

- ef þú ert eldri en 65 ára, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna veirusýkingar, blæðingar frá meltingarvegi og lungnabjúg, borið saman við yngri sjúklinga
- ef þú ert með einkenni sýkingar (svo sem hita eða særindi í hálsi)
- ef þú ert með óvænta marbletti eða blæðingu.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með meltingarfærasjúkdóma, svo sem magasár.
- ef þú áformar að verða þunguð eða verður þunguð á meðan þú eða maki þinn færð Myclausen.
- ef þú ert með arfgengan ensímskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða tafarlaust við lækinn áður en meðferð með Myclausen er hafin.

Áhrif sólarljóss

Myclausen dregur úr vörnum líkamans. Afleiðing af því er aukin hætta á húðkrabbameini.

Takmarkaðu sólarljós og útfjólubláa geisla sem þú verður fyrir, með því að:

- nota viðeigandi hlífðarfatnað, sem hylur höfuð, háls, handleggji og fótleggji
- nota sólvörn með háum varnarstuðli.

Börn

Ekki má gefa börnum yngri en 2 ára lyfið, þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun þess hjá þessum aldurshóp er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi skammtastærð.

Notkun annarra lyfja samhliða Myclausen

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, þ.m.t. jurtalyf. Þetta er vegna þess að Myclausen getur haft áhrif á virkni annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á virkni Myclausen.

Þú þarft sérstaklega að láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú byrjar að taka Myclausen, ef þú tekur einhver eftirtalinna lyfja:

- azatíoprín eða önnur ónæmisbælandi lyf (gefin eftir líffæraígræðslu)
- kólestryamín (notað til meðferðar á háu kólesteróli)
- rífampicín (sýklalyf notað til að fyrirbyggja og meðhöndla sýkingar svo sem berkla)
- sýrubindandi lyf eða prótónpumpuþemlar (notuð við sýruvandamálum í maga, svo sem meltingartruflunum)
- fosfatbindandi lyf (notuð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun til að draga úr frásogi á fosfati til blóðsins)
- sýklalyf (notuð við bakteríusýkingum)
- ísavúkónazól (notað við sveppasýkingum)
- telmisartan (notað við háum blóðþrýstingi)

Bóluefni

Ef þú þarft að láta bólusetja þig (með lifandi bóluefni) meðan þú tekur Myclausen, ræddu þá fyrst við lækinn eða lyfjafræðing. Læknirinn verður að ráðleggja þér hvaða bóluefni þú mátt fá.

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð með Myclausen stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með Myclausen stendur eða í 90 daga eftir að henni er hætt.

Notkun Myclausen með mat eða drykk

Fæða og vökvi hefur engin áhrif á meðferð með Myclausen.

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá Myclausen

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Myclausen

stendur. Þar á meðal:

- Áður en þú byrjar að taka Myclausen
- Allan tímann meðan á meðferð með Myclausen stendur
- Í 6 vikur eftir að þú hættir að taka Myclausen.

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér. Slíkt er einstaklingsbundið. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir til að draga úr hættu á óæskilegri þungun. **Ræddu við lækinn eins fljótt og kostur er ef þú heldur að getnaðarvarnir hafi brugðist eða ef þú hefur gleymt að taka getnaðarvarnatöflu.**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig ert þú ekki fær um að verða þunguð:

- Þú ert komin yfir tíðahvörf þ.e. ert að minnsta kosti 50 ára og síðustu blæðingar voru fyrir meira en ári síðan (ef blæðingar hafa stöðvast vegna krabbameinslyfjameðferðar er samt sem áður möguleiki á því að verða þunguð).
- Eggjaleiðarar þínir og báðir eggjastokkar hafa verið fjarlægðir með skurðaðgerð (bilateral salpingo-oophorectomy).
- Leg þitt hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð (legnám).
- Eggjastokkar þínir starfa ekki lengur (ótímabær vanstarfsemi í eggjastokkum sem staðfest er af sérfræðingi í kvenlækningum).
- Þú fæddist með einhvern af eftirtöldum sjaldgæfum sjúkdómum sem gera þungun ómögulega: XY arfgerð, Turner's sjúkdóm eða meðfædda vansköpun á legi (uterine agenesis).
- Þú ert barn eða unglíngur og blæðingar eru ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá Myclausen

Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýcófénólat. Þó er ekki hægt að útiloka slíka hættu með öllu. Í varúðarskyni er ráðlagt að þú eða kvenkyns maki þinn notir örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 90 daga eftir að þú hættir að fá Myclausen.

Ef þú fyrirhugar að eignast barn skaltu ræða við lækinn um hugsanlega áhættu og önnur meðferðarúrræði.

Meðganga og brjóstagjöf

Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, grunar að þú sért þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig um áhættu sem tengist þungun og önnur lyf sem þú gætir tekið til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris ef:

- þú fyrirhugar að verða þunguð.
- þú sleppir eða heldur að þú hafir sleppt blæðingum, hefur óeðlilegar blæðingar eða þig grunar að þú sért þunguð.
- þú stundar kynlíf án þess að nota öruggar getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð meðan þú tekur mýcófénólat, skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka Myclausen þar til þú hefur rætt við lækinn.

Meðganga

Mýcófénólat veldur hárrí tíðni fósturláta (50%) og alvarlegra fæðingargalla (23-27 %) hjá ófæddum börnum. Meðal fæðingargalla sem tilkynnt hefur verið um eru vanskapanir á eyrum, augum, andliti (klofin vör/klofinn gómur), gallar á þroskun fingra, hjarta, vélinda (göngin frá munni niður í maga), nýrna og taugakerfis (t.d. klofinn hryggur (þar sem hryggjarliðir þroskast ekki eðlilega)). Eitthvað af þessu gæti komið fram hjá barni þínu.

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn gæti viljað framkvæma fleiri en eitt þungunarpróf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferð hefst.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki taka Myclausen ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítill hluti lyfsins getur

borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Myclausen hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en þér líður betur.

Myclausen inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Myclausen

Takið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Skammtar sem taka á fara eftir því hvers konar líffæraígræðslu þú hefur fengið. Venjulegir skammtar eru sýndir hér að neðan. Meðferð mun halda áfram eins lengi og þörf krefur til að koma í veg fyrir að þú hafnir líffærinu sem grætt var í þig.

Nýrnaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 3 sólarhringa frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 4 töflur (2 g af lyfinu) teknar í tvennu lagi.
- Takið 2 töflur á morgnana og 2 töflur á kvöldin.

Börn 2–18 ára

- Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.
- Lækinn mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m²). Ráðlagður skammtur er 600 mg/m² tekinn tvisvar á dag.

Hjartaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 5 daga frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 6 töflur (3 g af lyfinu) teknar í tvennu lagi.
- Takið 3 töflur á morgnana og 3 töflur á kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirleggjandi um notkun Myclausen hjá börnum sem fengið hafa hjartaígræðslu.

Lifrarígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn af Myclausen til inntöku er gefinn a.m.k. 4 dögum eftir ígræðslu og þegar þú ert fær um að gleypa lyf.
- Dagskammtur er 6 töflur (3 g af lyfinu) teknar í tvennu lagi.
- Takið 3 töflur á morgnana og 3 töflur á kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirleggjandi um notkun Myclausen hjá börnum sem fengið hafa lifrarígræðslu.

Hvernig nota á Myclausen

- Gleypa á töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni.
- Þær á ekki að brjóta eða mylja.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Myclausen en mælt er fyrir um skaltu ræða tafarlaust við lækni eða fara á bráðamóttöku. Þetta á einnig að gera ef einhver annar tekur lyfið óvart. Hafið lyfjapakninguna meðferðis.

Ef gleymist að taka Myclausen

Ef það gerist að þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það strax og þú manst eftir því. Haltu síðan áfram að taka það á venjulegum tíma.

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymist.

Ef hætt er að taka Myclausen

Ekki hætta að taka Myclausen nema lækurinn hafi fyrirskipað það. Ef meðferð er hætt geta líkur á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu aukist.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft á bráðalækniástoð að halda:

- ef þú færð einhver merki sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi
- ef þú færð óvænt mar eða blæðingar
- ef þú færð útbrot, þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi ásamt öndunarerfiðleikum – þú gætir hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu (svo sem bráðaofnæmi eða ofsabjúg).

Algeng vandamál

Nokkrar af algengari aukaverkunum eru niðurgangur, fækkun hvítra blóðkorna eða rauðra blóðkorna, sýking og uppköst. Lækurinn tekur blóðprufur reglulega til þess að fylgjast með breytingum á:

- fjölda blóðfrumna eða ummerki sýkinga

Börn gætu verið líklegri en fullorðnir til að fá sumar aukaverkanir. Meðal þeirra eru niðurgangur, sýkingar, fækkun á hvítum blóðkornum og fækkun á rauðum blóðkornum.

Barátta gegn sýkingum

Myclausen dregur úr vörnum líkamans sjálfs. Það er til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddu líffæri. Afleiðing af því er að líkamanum gengur ekki eins vel og vanalega að verjast sýkingum. Þú gætir því fengið fleiri sýkingar en venjulega. Þar á meðal eru sýkingar í heila, húð, munn, maga og þörmum, lungum og þvagsfærum.

Eitla- og húðkrabbamein

Eins og fyrir getur komið hjá sjúklingum sem taka þessa gerð lyfja (ónæmisbælandi lyf) hefur myndast krabbamein í eitlum og húð hjá fáeinum sjúklingum sem fá Myclausen.

Almenn óæskileg áhrif

Þú gætir fengið almennar aukaverkanir sem hafa áhrif á allan líkamann. Meðal þeirra eru t.d. alvarleg ofnæmisviðbrögð (eins og bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur), hiti, mikil þreytuþilfinning, svefntruflanir, verkir (svo sem í maga, brjósti, liðum eða vöðvum), höfuðverkur, inflúensueinkenni og kyngingarörðugleikar.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Húðkvillar svo sem:

- bólur, áblástur, ristill, aukinn húðvöxtur, hárlos, útbrot og kláði.

Þvagsfærakvillar svo sem:

- blóð í þvagi.

Kvillar í meltingarfærum og munni svo sem:

- þroti í tannholdi og sár í munni
- brisbólga, ristilbólga eða magabólga
- kvillar í meltingarvegi að meðtalinni blæðingu
- lifrarkvillar
- niðurgangur, hægðatregða, ógleði, meltingartregða, lystarleysi, vindgangur.

Tauga- og skynkvillar svo sem:

- svimi, svefnhöfgi, náladofi
- skjálfti, vöðvakrampar, rykkjakrampar
- kvíði, depurð, breytingar á hugsun eða skapi.

Hjarta- og æðakvillar svo sem:

- breytingar á blóðþrýstingi, hraðari hjartsláttur, æðavíkkun.

Lungnakvillar svo sem:

- lungnabólga, berkjubólga
- mæði, hósti, sem verið getur vegna berkjuskúlks (ástand þar sem loftvegir lungna víkka óeðlilega mikið) eða trefjamyndun í lungum (örvefsmyndun í lungum). Ræddu við lækinn ef kemur fram hjá þér þrálátur hósti eða öndunarerfiðleikar.
- vökvi í lungum eða brjóstholi
- nefholukvillar.

Aðrir kvillar svo sem:

- þyngdartap, þvagsýrugigt, hár blóðsykur, blæðingar, mar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Myclausen

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Myclausen inniheldur

Virka innihaldsefnið er mýkófenólat mófetíl.
Hver tafla inniheldur 500 mg af mýkófenólati mófetíl.
Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi, póvídón (K-30), natríumkroskarmellósi magnesíum sterat.

Töfluhúð:

Pólvínýl alkóhól (vatnsrofið að hluta), títandíoxíð (E 171), macrogol 3000, talkúm.

Lýsing á útliti Myclausen og pakkningastærðir

Hvítar kringlóttar filmuhúðaðar töflur.

Myclausen 500 mg filmuhúðaðar töflur fást í PVC-ál þynnupakkningum sem innihalda 10 töflur. Hver askja inniheldur annaðhvort 50 eða 150 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Þýskaland

Framleiðandi

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

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

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/YYYY}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á

vef <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda sjúkling

Myclausen 250 mg hörð hylki Mýkófénólat mófetíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið, því hann inniheldur mikilvægar upplýsingar fyrir þig.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Myclausen og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Myclausen
3. Hvernig nota á Myclausen
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Myclausen
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Myclausen og við hverju það er notað

Myclausen inniheldur mýkófénólat mófetíl.

- Það tilheyrir flokki ónæmisbælandi lyfja.

Myclausen er notað til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu líffæri.

- Nýra, hjarta eða lifur.

Myclausen ætti að nota með öðrum lyfjum:

- Cíklósporíni og barksterum
-

2. Áður en byrjað er að nota Myclausen

AÐVÖRUN

Mýkófénólat veldur fæðingargöllum og fósturláti. Konur á barneignaraldri verða að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir.

Læknirinn mun ræða við þig og láta þig fá skriflegar upplýsingar, einkum um áhrif mýkófénólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum.

Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækninn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýkófénólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðgangi og brjóstgjöf“.

Ekki má taka Myclausen

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýkófénólati mófetíl, mýkófénólsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins. (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki lagt fram neikvætt þungunarpróf áður en þú fékkst ávísað lyfinu, þar sem mýkófénólat veldur fæðingargöllum og fósturláti.
- ef þú ert þunguð, fyrirhugar að verða þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð
- ef þú notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá „Meðgangi, getnaðarvarnir og brjóstgjöf“
- ef þú ert með barn á brjósti.

Taktu ekki lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Myclausen.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu tafarlaust við lækinn áður en meðferð með Myclausen er hafin:

- ef þú ert eldri en 65 ára, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna veirusýkingar, blæðingar frá meltingarvegi og lungnabjúg, borið saman við yngri sjúklinga
- ef þú ert með einkenni sýkingar (svo sem hita eða særindi í hálsi)
- ef þú ert með óvænta marbletti eða blæðingu.
- ef þú hefur einhvern tímann verið með meltingarfærasjúkdóma, svo sem magasár.
- ef þú áformar að verða þunguð eða verður þunguð á meðan þú eða maki þinn færð Myclausen.
- ef þú ert með arfgengan ensímskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða tafarlaust við lækinn áður en meðferð með Myclausen er hafin.

Áhrif sólarljóss

Myclausen dregur úr vörnum líkamans. Afleiðing af því er aukin hætta á húðkrabbameini.

Takmarkaðu sólarljós og útfjólubláa geisla sem þú verður fyrir, með því að:

- nota viðeigandi hlífðarfatnað, sem hylur höfuð, háls, handleggji og fótleggji
- nota sólvörn með háum varnarstuðli.

Börn

Ekki má gefa börnum yngri en 2 ára lyfið, þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun þess hjá þessum aldurshóp er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi skammtastærð.

Notkun annarra lyfja samhliða Myclausen

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, þ.m.t. jurtalyf. Þetta er vegna þess að Myclausen getur haft áhrif á virkni annarra lyfja og önnur lyf geta haft áhrif á virkni Myclausen.

Þú þarft sérstaklega að láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú byrjar að taka Myclausen, ef þú tekur einhver eftirtalinn lyfja:

- azatíoprín eða önnur ónæmisbælandi lyf (gefin eftir líffæraígræðslu)
- kólestryamín (notað til meðferðar á háu kólesteróli)
- rífampicín (sýklalyf notað til að fyrirbyggja og meðhöndla sýkingar svo sem berkla)
- sýrubindandi lyf eða prótónpumpuþemlar (notuð við sýruvandamálum í maga, svo sem meltingartruflunum)
- fosfatbindandi lyf (notuð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun til að draga úr frásogi á fosfati til blóðsins)
- sýklalyf (notuð við bakteríusýkingum)
- ísavúkónazól (notað við sveppasýkingum)
- telmisartan (notað við háum blóðþrýstingi)

Bóluefni

Ef þú þarft að láta bólusetja þig (með lifandi bóluefni) meðan þú tekur Myclausen, ræddu þá fyrst við lækinn eða lyfjafræðing. Læknirinn verður að ráðleggja þér hvaða bóluefni þú mátt fá.

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð með Myclausen stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með Myclausen stendur eða í 90 daga eftir að henni er hætt.

Notkun Myclausen með mat eða drykk

Fæða og vökvi hefur engin áhrif á meðferð með Myclausen.

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá Myclausen

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Myclausen stendur. Þar á meðal:

- Áður en þú byrjar að taka Myclausen
- Allan tímann meðan á meðferð með Myclausen stendur
- Í 6 vikur eftir að þú hættir að taka Myclausen.

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér. Slíkt er einstaklingsbundið. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir til að draga úr hættu á óæskilegri þungun. **Ræddu við lækinn eins fljótt og kostur er ef þú heldur að getnaðarvarnir hafi brugðist eða ef þú hefur gleymt að taka getnaðarvarnatöflu.**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig ert þú ekki fær um að verða þunguð:

- Þú ert komin yfir tíðahvörf þ.e. ert að minnsta kosti 50 ára og síðustu blæðingar voru fyrir meira en ári síðan (ef blæðingar hafa stöðvast vegna krabbameinslyfjameðferðar er samt sem áður möguleiki á því að verða þunguð).
- Eggjaleiðarar þínir og báðir eggjastokkar hafa verið fjarlægðir með skurðaðgerð (bilateral salpingo-oophorectomy).
- Leg þitt hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð (legnám).
- Eggjastokkar þínir starfa ekki lengur (ótímabær vanstarfsemi í eggjastokkum sem staðfest er af sérfræðingi í kvenlækningum).
- Þú fæddist með einhvern af eftirtöldum sjaldgæfum sjúkdómum sem gera þungun ómögulega: XY arfgerð, Turner's sjúkdóm eða meðfædda vansköpun á legi (uterine agenesis).
- Þú ert barn eða unglíngur og blæðingar eru ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá Myclausen

Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýcófénólat. Þó er ekki hægt að útiloka slíka hættu með öllu. Í varúðarskyni er ráðlagt að þú eða kvenkyns maki þinn notir örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 90 daga eftir að þú hættir að fá Myclausen.

Ef þú fyrirhugar að eignast barn skaltu ræða við lækinn um hugsanlega áhættu og önnur meðferðarúrræði.

Meðganga og brjóstagjöf

Ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, grunar að þú sért þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig um áhættu sem tengist þungun og önnur lyf sem þú gætir tekið til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris ef:

- þú fyrirhugar að verða þunguð.
- þú sleppir eða heldur að þú hafir sleppt blæðingum, hefur óeðlilegar blæðingar eða þig grunar að þú sért þunguð.
- þú stundar kynlíf án þess að nota öruggar getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð meðan þú tekur mýcófénólat, skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka Myclausen þar til þú hefur rætt við lækinn.

Meðganga

Mýcófénólat veldur hárrí tíðni fósturláta (50%) og alvarlegra fæðingargalla (23-27 %) hjá ófæddum börnum. Meðal fæðingargalla sem tilkynnt hefur verið um eru vanskapanir á eyrum, augum, andliti (klofin vör/klofinn gómur), gallar á þroskun fingra, hjarta, vélinda (göngin frá munni niður í maga), nýrna og taugakerfis (t.d. klofinn hryggur (þar sem hryggjarliðir þroskast ekki eðlilega)). Eitthvað af þessu gæti komið fram hjá barni þínu.

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn gæti viljað framkvæma fleiri en eitt þungunarpróf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferð hefst.

Brjóstagjöf

Þú mátt ekki taka Myclausen ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítill hluti lyfsins getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Myclausen hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en þér líður betur.

Myclausen inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Myclausen

Takið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Skammtar sem taka á fara eftir því hvers konar líffæraígræðslu þú hefur fengið. Venjulegir skammtar eru sýndir hér að neðan. Meðferð mun halda áfram eins lengi og þörf krefur til að koma í veg fyrir að þú hafnir líffærinu sem grætt var í þig.

Nýrnaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 3 sólarhringa frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 8 hylki (2 g af lyfinu) tekin í tvennu lagi.
- Takið 4 hylki á morgnana og 4 hylki á kvöldin.

Börn 2–18 ára

- Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.
- Lækinn mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m²). Ráðlagður skammtur er 600 mg/m² tekinn tvisvar á dag.

Hjartaígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn er gefinn innan 5 daga frá ígræðslu.
- Dagskammtur er 12 hylki (3 g af lyfinu) tekin í tvennu lagi.
- Takið 6 hylki á morgnana og 6 hylki á kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun Myclausen hjá börnum sem fengið hafa hjartaígræðslu.

Lifrarígræðsla

Fullorðnir

- Fyrsti skammturinn af Myclausen til inntöku er gefinn a.m.k. 4 dögum eftir ígræðslu og þegar þú ert fær um að gleypa lyf.
- Dagskammtur er 12 hylki (3 g af lyfinu) tekin í tvennu lagi.
- Takið 6 hylki á morgnana og 6 hylki kvöldin.

Börn

- Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun Myclausen hjá börnum sem fengið hafa lifrarígræðslu.

Hvernig nota á Myclausen

- Gleypa skal hylkin í heilu lagi með glasi af vatni.
- Ekki á að brjóta eða mylja hylkin

- Ekki á að taka hylki sem hafa opnast eða klofnað.

Forðist að láta duft sem hefur lekið úr skemmdum hylkjum berast í augu eða munn.

- Ef það gerist skal hreinsa vandlega með miklu, fersku kranavatni.

Forðast að láta duft sem hefur lekið úr skemmdum hylkjum berast á húð.

- Ef það gerist skal þvo húðina vandlega með vatni og sápu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Myclausen en mælt er fyrir um skaltu ræða tafarlaust við lækni eða fara á bráðamóttöku. Þetta á einnig að gera ef einhver annar tekur lyfið óvart. Hafið lyfjapakninguna meðferðis.

Ef gleymist að taka Myclausen

Ef það gerist að þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það strax og þú manst eftir því. Haltu síðan áfram að taka það á venjulegum tíma.

Ekki á að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp skammt sem gleymist.

Ef hætt er að taka Myclausen

Ekki hætta að taka Myclausen nema lækningin hafi fyrirskipað það. Ef meðferð er hætt geta líkur á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu aukist.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ræddu tafarlaust við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum – þú gætir þurft á bráðalæknisaðstoð að halda:

- ef þú færð einhver merki sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi
- ef þú færð óvænt mar eða blæðingar
- ef þú færð útbrot, þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi ásamt öndunarerfiðleikum – þú gætir hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu (svo sem bráðaofnæmi eða ofsabjúg).

Algeng vandamál

Nokkrar af algengari aukaverkunum eru niðurgangur, fækkun hvítra blóðkorna eða rauðra blóðkorna, sýking og uppköst. Læknirinn tekur blóðprufur reglulega til þess að fylgjast með breytingum á:

- fjölda blóðfrumna eða ummerki sýkinga

Börn gætu verið líklegri en fullorðnir til að fá sumar aukaverkanir. Meðal þeirra eru niðurgangur, sýkingar, fækkun á hvítum blóðkornum og fækkun á rauðum blóðkornum.

Barátta gegn sýkingum

Myclausen dregur úr vörnum líkamans sjálfs. Það er til að koma í veg fyrir höfnun á ígræddu líffæri. Afleiðing af því er að líkamanum gengur ekki eins vel og vanalega að verjast sýkingum. Þú gætir því fengið fleiri sýkingar en venjulega. Þar á meðal eru sýkingar í heila, húð, munn, maga og þörmum, lungum og þvagfærum.

Eitla- og húðkrabbamein

Eins og fyrir getur komið hjá sjúklingum sem taka þessa gerð lyfja (ónæmisbælandi lyf) hefur myndast krabbamein í eitlum og húð hjá fáeinum sjúklingum sem fá Myclausen.

Almenn óæskileg áhrif

Þú gætir fengið almennar aukaverkanir sem hafa áhrif á allan líkamann. Meðal þeirra eru t.d. alvarleg ofnæmisviðbrögð (eins og bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur), hiti, mikil þreytutilfinning, svefntruflanir, verkir (svo sem í maga, brjósti, liðum eða vöðvum), höfuðverkur, inflúensueinkenni og

kyngingarörðugleikar.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Húðkvillar svo sem:

- bólur, áblástur, ristill, aukinn húðvöxtur, hárlos, útbrot og kláði.

Þvagfærakvillar svo sem:

- blóð í þvagi.

Kvillar í meltingarfærum og munni svo sem:

- þroti í tannholdi og sár í munni
- brisbólga, ristilbólga eða magabólga
- kvillar í meltingarvegi að meðtalinni blæðingu
- lifrarkvillar
- niðurgangur, hægðatregða, ógleði, meltingartregða, lystarleysi, vindgangur.

Tauga- og skynkvillar svo sem:

- svimi, svefnhöfgi, náladofi
- skjálfti, vöðvakrampar, rykkjakrampar
- kvíði, depurð, breytingar á hugsun eða skapi.

Hjarta- og æðakvillar svo sem:

- breytingar á blóðþrýstingi, hraðari hjartsláttur, æðavíkkun.

Lungnakvillar svo sem:

- lungnabólga, berkjubólga
- mæði, hósti, sem verið getur vegna berkjuskúlks (ástand þar sem loftvegir lungna víkka óeðlilega mikið) eða trefjamyndun í lungum (örvefsmyndun í lungum). Ræddu við lækinn ef kemur fram hjá þér þrálátur hósti eða öndunarerfiðleikar.
- vökvi í lungum eða brjóstholi
- nefholukvillar.

Aðrir kvillar svo sem:

- þyngdartap, þvagsýrugigt, hár blóðsykur, blæðingar, mar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Myclausen

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hvað inniheldur Myclausen

Virka innihaldsefnið er mýkófénólat mófetíl.
Hvert hylki inniheldur 250 mg af mýkófénóláti mófetíl.

Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis:

Forhleypt sterkja (maís), natríumkroskarmellósi, póvídón (K-30), magnesíum sterat

Skel hylkis:

Gelatína, títan tvíoxíð (E 171)

Lýsing á útliti Myclausen og pakkningastærðir

Hvít flöng hylki.

Myclausen 250 mg hylki fást í PVC-ál þynnupakkningum sem innihalda 10 hylki. Hver askja inniheldur annaðhvort 100 eða 300 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Þýskaland

Framleiðandi

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/YYYY}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir mýcófénólat mofetíl og mýcófénólsýru eru vísindalegar ályktanir PRAC svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna í birtum vísindagreinum um útskilnað mýcófénólsýru í brjóstamjólk telur PRAC að útskilnaður mýcófénólsýru í brjóstamjólk sé a.m.k. sennilegur möguleiki. PRAC ályktaði að breyta ætti upplýsingum um lyf sem innihalda mýcófénólat mofetíl eða mýcófénólsýru til samræmis við þetta.

Eftir lestur ráðlegginga PRAC er CHMP sammála heildarályktunum PRAC og ástæðum fyrir ráðleggingunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir mýcófénólat mofetíl og mýcófénólsýru telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur mýcófénólat mofetíl eða mýcófénólsýru, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.