

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg tvrdé tobolky.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje mycophenolatium mofetilii 250 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tobolka: tělo tobolky je karamelové neprůhledné s černě vytištěným číslem "250".

Víčko tobolky je světle modré neprůhledné s černě vytištěným písmenem "M".

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Mycophenolate mofetil Teva je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi akutní rejekce transplantátu u pacientů, kteří dostali allogení ledvinový, srdeční nebo jaterní transplantát.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Mycophenolate mofetil Teva by měla být zahájena a dále vedena specialistou náležitě kvalifikovaným v transplantologii.

#### Dávkování

#### Použití u ledvinového transplantátu

##### Dospělí

Léčbu perorálním přípravkem Mycophenolate mofetil Teva je třeba zahájit během 72 hodin po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci ledviny je 1 g podávaný dvakrát denně (denní dávka 2 g).

Pediatrická populace ve věku od 2 do 18 let

Doporučená dávka mykofenolát-mofetilu je  $600 \text{ mg/m}^2$ , podávaná perorálně dvakrát denně (až do maximální dávky 2 g denně). Přípravek Mycophenolate mofetil Teva tobolky by měl být předepisován pouze pacientům, jejichž povrch těla je minimálně  $1,25 \text{ m}^2$ . Pacientům s povrchem těla od  $1,25$  do  $1,5 \text{ m}^2$  může být přípravek Mycophenolate mofetil Teva tobolky předepsán v dávce 750 mg dvakrát denně (denní dávka 1,5 g). Pacienti s povrchem těla větším než  $1,5 \text{ m}^2$  mohou mít předepsány tobolky Mycophenolate mofetil Teva v dávce 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g). Vzhledem k tomu, že v této věkové skupině (viz bod 4.8) dochází k častějšímu výskytu některých nežádoucích účinků ve srovnání s dospělými, je v některých případech nezbytné přistoupit k dočasnému snížení dávky nebo k přerušení léčby. Proto je třeba brát v úvahu příslušné klinické projevy včetně závažnosti účinků.

Pediatrická populace < 2 roky

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u dětí mladších 2 let. Tyto údaje jsou nedostatečné pro stanovení výše dávek přípravku a z tohoto důvodu není podávání přípravku u této věkové skupiny doporučeno.

### *Použití u srdečních transplantátů:*

#### Dospělí

Podávání perorálního přípravku Mycophenolate mofetil Teva je třeba začít 5 dnů po transplantaci srdce. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci srdce je 1,5 g podávaná dvakrát denně (denní dávka 3 g).

#### Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci srdce.

### *Použití u jaterních transplantátů*

#### Dospělí

První 4 dny po transplantaci jater se podává mykofenolát-mofetil intravenózně, perorální léčba přípravkem Mycophenolate mofetil Teva by měla být zahájena co nejdříve, hned jakmile ji pacient začne tolerovat. Doporučená perorální dávka je u pacientů po transplantaci jater 1,5 g podávaných dvakrát denně (tj. 3 g denně).

#### Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci jater.

### *Použití u zvláštní populace*

#### Starší pacienti

Doporučená dávka 1 g podávaná dvakrát denně po transplantaci ledvin a 1,5 g dvakrát denně po transplantaci srdce nebo jater je vhodná pro starší pacienty.

#### Porucha funkce ledvin

Pacienti po transplantaci ledvin s těžkou chronickou nedostatečností ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) po uplynutí akutního post-transplantačního období, by neměli překročit dávku 1 g podávanou dvakrát denně. Tyto pacienty je třeba také pečlivě sledovat. Při opoždění nástupu funkce transplantovaného orgánu není nutno zvláště upravovat dávkování (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkým chronickým postižením ledvin.

#### Závažná porucha jaterních funkcí

U pacientů po transplantaci ledvin s těžkým postižením jaterního parenchymu není potřeba měnit dávku. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce s těžkým postižením jaterního parenchymu.

#### Léčba v průběhu rejekce transplantátu

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktivním metabolitem mykofenolát-mofetilu. Rejekce renálního transplantátu nevede ke změnám farmakokinetiky MPA; redukce dávky nebo přerušení podávání přípravku Mycophenolate mofetil není nutné. Podobně není také třeba úprava dávkování přípravku Mycophenolate mofetil po rejekci transplantovaného srdce. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů s rejekcí transplantovaných jater.

### Způsob podání

#### Perorální podání

#### *Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Protože byl u mykofenolát-mofetilu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, neměly by se tobolky přípravku Mycophenolate mofetil Teva otvírat nebo drtit, aby se zabránilo vdechování a přímému kontaktu prášku v tobolkách přípravku Mycophenolate mofetil Teva s kůží a sliznicemi.

Pokud k takovému kontaktu dojde, důkladně omyjte zasažená místa mýdlem a vodou a vypláchněte oči čistou vodou.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mykofenolát-mofetil, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly pozorovány hypersenzitivní reakce na přípravek Mycophenolate mofetil Teva (viz bod 4.8).

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).

Léčba přípravkem Mycophenolate mofetil Teva nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Novotvary

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků, zahrnujících Mycophenolate mofetil Teva jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika je zřejmě spíše ve vztahu k intenzitě a trvání imunosuprese než k typu použitého přípravku. Tak jako u všech pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku rakoviny kůže, doporučuje se omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému (UV) záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

#### Infekce

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně přípravku Mycophenolate mofetil Teva, mají vyšší riziko vzniku oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoálních), fatálních infekcí a sepse (viz bod 4.8). Tyto infekce zahrnují reaktivaci latentních virů, jako je reaktivace viru hepatitidy B nebo hepatitidy C a infekce způsobené polyomaviry (s virem BK asociovaná nefropatie a s JC virem asociovaná progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML). Případy hepatitidy v důsledku reaktivace hepatitidy B nebo hepatitidy C byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivy. Tyto infekce jsou často spojené s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným, nebo fatálním stavům, které by měl lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy.

U pacientů, kteří užívali přípravek Mycophenolate mofetil Teva v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla hlášena hypogamaglobulinémie v souvislosti s opakujícími se infekcemi. V některých z těchto případů, vedla změna léčby z přípravku Mycophenolate mofetil Teva na alternativní imunosupresivum k návratu hladin IgG v séru do normálního referenčního rozpětí. U pacientů užívajících přípravek Mycophenolate mofetil Teva, u kterých dochází ke vzniku opakujících se infekcí, je třeba stanovovat hladiny imunoglobulinů v séru. V případě přetrvávající, klinicky významné hypogamaglobulinémie má být zvážěn vhodný klinický postup s ohledem na silné cytostatické účinky, které má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospělých a dětí, kteří užívali přípravek Mycophenolate mofetil Teva v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla publikována hlášení případů bronchiektázie. V některých případech vedla změna

léčby z přípravku Mycophenolate mofetil Teva na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních příznaků. Riziko bronchiektázie může souviset s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly také hlášeny izolované případy intersticiální plicní nemoci a plicní fibrózy, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). Je doporučeno, aby pacienti, u kterých dojde ke vzniku přetrvávajících plicních příznaků, jako je například kašel a dyspnoe, byli urychleně vyšetřeni.

### Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených přípravkem Mycophenolate mofetil Teva je třeba monitorovat neutropenii, která může být důsledkem podávání přípravku Mycophenolate mofetil Teva samotného, současně podávaných přípravků, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím Mycophenolate mofetil Teva je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), může být vhodné přerušit nebo ukončit léčbu přípravkem Mycophenolate mofetil Teva.

U pacientů léčených mykofenolát-mofetilem v kombinaci s jinými imunosupresivy byly popsány případy čisté aplazie červených krvinek (PRCA). Mechanismus vzniku PRCA indukovaného mykofenolát-mofetilem není znám. Snížení dávky přípravku Mycophenolate mofetil Teva nebo jeho vysazení může být řešením PRCA. Změna terapie přípravkem Mycophenolate mofetil Teva se může provést pouze pod přísným dohledem příjemců transplantátu, aby se minimalizovalo riziko odhojení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající přípravek Mycophenolate mofetil Teva musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, nečekané hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky útlumu kostní dřeně.

Pacienti by měli být poučeni, že v průběhu léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva může být vakcinace méně účinná a že by nemělo být prováděno očkování živými oslabenými vakcínami (viz bod 4.5). Očkování proti chřipce se může provádět. Lékař by se měl řídit národními směrnicemi vakcinace proti chřipce.

### Gastrointestinální trakt

Podávání mykofenolát-mofetilu je spojeno se zvýšením incidence výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, včetně velmi vzácných případů ulcerace, krvácení a perforace. Přípravek Mycophenolate mofetil Teva je nutno podávat velmi opatrně pacientům s vážným aktivním onemocněním gastrointestinálního traktu.

Mycophenolate mofetil Teva je inhibitor inosinmonofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Proto by neměl být podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferázy (HGPRT) jako jsou Lesh-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

### Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky dalších tříd, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA, např. kolestyramin, vzhledem k jeho potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin a účinnosti přípravku Mycophenolate mofetil Teva (viz též bod 4.5), má být použit s opatrností.

Je doporučeno, aby mykofenolát-mofetil nebyl podáván spolu s azathioprinem, protože tato kombinace dosud nebyla studována.

Poměr rizika k prospěchu současného podávání mykofenolát-mofetilu s takrolimem nebo sirolimem nebyl stanoven (viz též bod 4.5).

#### Zvláštní populace

U starších pacientů může být, ve srovnání s osobami mladšími, zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou některé infekce (včetně invazivních onemocnění tkání způsobené cytomegalovirem) a gastrointestinální krvácení a plicní edém (viz bod 4.8).

#### Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45-49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23-27 %) byly hlášeny následně po expozici MMF v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek Mycophenolate mofetil Teva kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky a pacienti v reprodukčním věku musí být upozorněni na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby mykofenolátem musí být poučeni o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy i muži užívající mykofenolát-mofetil rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

#### Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k možné genotoxicitě a teratogenitě přípravku Mycophenolate mofetil Teva musí ženy ve fertilním věku před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat dvě spolehlivé formy antikoncepce současně; pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce (viz bod 4.5).

U sexuálně aktivních mužů se doporučuje používat kondomy v průběhu léčby a po dobu nejméně 90 dní po ukončení léčby. Použití kondomu platí jak pro muže schopné reprodukce, tak i pro muže s vazektomií, protože rizika spojená s přenosem semenné tekutiny se vztahují také na muže, kteří podstoupili vazektomii. Kromě toho u žen, partnerek pacientů mužů, se doporučuje používat vysoce účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu celkem 90 dní po poslední dávce mykofenolátu.

#### Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mykofenolát-mofetilu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mykofenolátu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítáním léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

#### Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Acyklovir

Při podání mykofenolát-mofetilu současně s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru v porovnání s acyklovirem samotným. Změny farmakokinetiky MPAG

(fenolický glukuronid MPA) byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG stoupají při renální nedostatečnosti stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursorů, např. valacyklovir, soutěžit o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.

#### Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

Pokud byla antacida, jako hydroxidy hliníku a hořčíku, a inhibitory protonové pumpy, včetně lansoprazolu a pantoprazolu, podávána současně s mykofenolát-mofetilem, byla pozorovaná snížená expozice MPA. Pokud byl srovnáván výskyt rejekce transplantátu nebo ztráty štěpu u pacientů užívajících mykofenolát-mofetil s inhibitory protonové pumpy s pacienty užívajícími pouze mykofenolát-mofetil, nebyly zaznamenány významné rozdíly. Tyto údaje podporují extrapolaci tohoto nálezu na všechna antacida, neboť snížení expozice v případech, kdy byl mykofenolát-mofetil podáván společně s hydroxidy hliníku a hořčíku, je významně nižší v porovnání s podáváním mykofenolát-mofetilu společně s inhibitory protonové pumpy.

#### Cholestyramin

Po jednorázovém podání mykofenolát-mofetilu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4,0 g cholestyraminu (tříkrát denně), došlo ke 40 % redukcí AUC MPA (viz body 4.4 a 5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti mykofenolát-mofetilu.

#### Léčivé přípravky interferující s enterohepatální cirkulací

Při současném podávání mykofenolát-mofetilu s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální cirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti mykofenolát-mofetilu.

#### Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mykofenolát-mofetilu. Naopak, pokud je zastaveno současné podávání cyklosporinu, je nutné očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %. CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání mykofenolát-mofetilu a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek mykofenolát-mofetilu (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

#### Telmisartan

Souběžné podávání telmisartanu s mykofenolát-mofetilem vede ke snížení koncentrace MPA přibližně o 30 %. Telmisartan mění eliminaci MPA zvýšením exprese PPAR gama (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), což vede ke zvýšené expresi a aktivitě UGT1A9. Při porovnání míry odmítnutí transplantátu, ztráty štěpu nebo profilu nežádoucích účinků mezi pacienty léčenými mykofenolát-mofetilem s nebo bez souběžného podávání telmisartanu, nebyly pozorovány žádné klinické následky na farmakokinetiku lékové interakce.

#### Ganciklovir

Na základě výsledků studie s podáním jednotlivých doporučených dávek perorálního mykofenolát-mofetilu a i.v. gancikloviru a na podkladě známého vlivu renální nedostatečnosti na farmakokinetiku mykofenolát-mofetilu (viz bod 4.2) a gancikloviru, lze předpokládat, že současné podání obou látek (které soutěží o mechanismus renální tubulární sekrece) povede ke zvýšení koncentrace MPAG a gancikloviru. Nepředpokládá se podstatné ovlivnění farmakokinetiky MPA a není nutná úprava dávek mykofenolát-mofetilu. U pacientů s renálním postižením, kterým je současně podávána kombinace přípravku Mycophenolate mofetil Teva a gancikloviru nebo jejich prekursorů např. valgancikloviru, by mělo být doporučeno dávkování gancikloviru sledováno a pacienti by měli být pečlivě monitorováni.

#### Perorální kontraceptiva

Při současném podávání mykofenolát-mofetilu nebyla farmakokinetika a farmakodynamika perorálních kontraceptiv ovlivněna (viz bod 5.2).

### Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, vedlo současné podávání mykofenolát-mofetilu a rifampicinu k poklesu expozice MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) o 18 - 70%. Proto se při současném podávání rifampicinu doporučuje monitorovat hladiny MPA a vhodně upravit dávky přípravku Mycophenolate mofetil Teva tak, aby při současném podávání obou látek klinický účinek zůstal zachován.

### Sevelamer

Při současném podávání mykofenolát-mofetilu a sevelameru byl pozorován pokles  $C_{max}$  a  $AUC_{0-12h}$  MPA o 30%, resp. o 25%, bez jakýchkoli klinických následků (t.j. rejekce štěpu). Doporučuje se však podávat přípravek Mycophenolate mofetil Teva nejméně hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou dostupné žádné údaje o podávání mykofenolát-mofetilu s jinými látkami vázajícími fosfát než je sevelamer.

### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

### Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovolníků nebyla pozorována klinicky významná interakce při současném podání mykofenolát-mofetilu s norfloxacinem nebo metronidazolem. Nicméně kombinace norfloxacinu s metronidazolem snížila po podání jednotlivé dávky mykofenolát-mofetilu hladinu MPA přibližně o 30%.

### Ciprofloxacin a amoxicilín s kyselinou klavulanovou

U příjemců renálního transplantátu bylo ve dnech bezprostředně následujících po zahájení perorální terapie ciprofloxacinem nebo amoxicilinem s kyselinou klavulanovou zaznamenáno snížení koncentrace (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) MPA o přibližně 50 % ve srovnání s koncentracemi před zahájením léčby těmito antibiotiky. Při pokračování v terapii antibiotiky mají tyto účinky tendenci se snižovat a ustanou během několika dnů po jejím přerušení. Změny hladin nemusí přesně znázorňovat změny v celkové expozici MPA, proto by změna dávkování přípravku Mycophenolate mofetil Teva neměla být obvykle nutná v nepřítomnosti klinických známek dysfunkce štěpu. Nicméně během kombinované terapie a krátce po ukončení antibiotické terapie by mělo být prováděno pečlivé klinické sledování.

### Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba přípravkem Mycophenolate mofetil Teva a takrolimem, nemělo současné podání takrolimu významný vliv na AUC ani na  $C_{max}$  MPA, účinného metabolitu přípravku Mycophenolate mofetil Teva. Naproti tomu u pacientů po transplantaci jater došlo při podání opakované dávky mykofenolát-mofetilu (1,5 g 2x denně, ráno a večer) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20%. Nicméně u pacientů po transplantaci ledvin se nezdály být koncentrace takrolimu ovlivněny mykofenolát-mofetilem (viz též bod 4.4).

### Další interakce

Podání probenecidu spolu s mykofenolát-mofetilem opicím zvýšilo hodnotu plasmatické AUC MPAG na trojnásobek. Další látky vylučované renální tubulární sekrecí mohou soutěžit s MPAG a tím zvyšovat plasmatickou koncentraci MPAG nebo jiných látek vylučovaných tubulární sekrecí.

### Živé vakcíny

Pacientům se sníženou imunitní odpovědí by neměly být podávány živé vakcíny. Protilátková odpověď na jiné typy vakcín může být snížena (viz též bod 4.4).

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**



## Antikoncepce u mužů a žen

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné metody antikoncepce.

Vzhledem k možné genotoxicitě a teratogenitě přípravku Mycophenolate mofetil Teva musí ženy ve fertilním věku před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat dvě spolehlivé formy antikoncepce současně; pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce (viz bod 4.5).

U sexuálně aktivních mužů se doporučuje používat kondomy v průběhu léčby a po dobu nejméně 90 dní po ukončení léčby. Použití kondomu platí jak pro muže schopné reprodukce, tak i pro muže s vazektomií, protože rizika spojená s přenosem semenné tekutiny se vztahují také na muže, kteří podstoupili vazektomii. Kromě toho u žen, partnerek pacientů mužů, se doporučuje používat vysoce účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu celkem 90 dní po poslední dávce přípravku Mycophenolate mofetil Teva.

## Těhotenství

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy a muži v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomi zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeni o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést dva těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml; druhý test je třeba provést 8 - 10 dní po prvním testování a bezprostředně před zahájením léčby mykofenolát-mofetilem. Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou. Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem výskytu případu spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mykofenolát-mofetilu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mykofenolát-mofetil.
- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mykofenolát-mofetilu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mykofenolát-mofetil).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny přípravku Mycophenolate mofetil Teva v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v postmarketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější/střední ucho), atrézie zevního zvukovodu.
- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa.
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity.
- Abnormality očí (např. kolobom).
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie).

- Tracheozofageální malformace (např. atrezie jícnu).
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida.
- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie.
- Vrozená cysta plexus chorioideus.
- Ageneze septum pellucidum.
- Ageneze čichového nervu.

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

#### Kojení

Bylo prokázáno, že mykofenolát-mofetil je vylučován do mléka kojících samic potkanů. Není známo, zda je tato látka vylučována do lidského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených mykofenolát-mofetilem u kojících dětí, je Mycophenolate mofetil Teva u kojících matek kontraindikován (viz bod 4.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Farmakodynamický profil přípravku a pozorované nežádoucí účinky naznačují, že tento vliv není pravděpodobný.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích

Hlavními nežádoucí účinky hlášenými v souvislosti s podáním mykofenolát-mofetilu v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy jsou průjem, leukopenie, sepse a zvracení. Byla též prokázána zvýšená frekvence výskytu některých druhů infekcí (viz bod 4.4).

##### *Malignity*

Pacienti v imunosupresivních režimech zahrnujících kombinace léčivých přípravků včetně mykofenolát-mofetilu, jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.4). K rozvoji lymfoproliferativního onemocnění nebo lymfomu došlo u 0,6 % pacientů užívajících mykofenolát-mofetil (2 g nebo 3 g denně) v kombinaci s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin (údaje z dávkování 2 g denně), transplantaci srdce nebo jater při sledování nejméně 1 rok. Karcinom kůže (kromě melanomu) se objevil u 3,6 % pacientů; jiné typy malignit se objevily u 1,1 % pacientů. Údaje o bezpečnosti ze tříletého sledování u pacientů po transplantaci ledvin nebo srdce neprokázaly žádné neočekávané změny incidence malignit ve srovnání s údaji z ročního sledování. Pacienti po transplantaci jater byli sledováni déle než rok, ale méně než 3 roky.

##### *Oportunní infekce*

Všichni pacienti po transplantaci jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku oportunní infekce, riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejčastější oportunní infekce zaznamenané u pacientů užívajících mykofenolát-mofetil (2 g nebo 3 g denně) s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin (údaje z dávkování 2 g denně), transplantaci srdce nebo jater při sledování po dobu nejméně 1 roku byly kandidóza kůže a sliznic, cytomegalovirová (CMV) virémie/syndrom a herpes simplex. CMV virémie/syndrom byly zaznamenány u 13,5 % pacientů.

##### *Pediatriká populace*

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků v klinické studii s 92 pacienty ve věkovém rozmezí od 2 do 18 let, kterým bylo perorálně podáváno 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolát-mofetilu dvakrát denně, byly obecně podobné nežádoucím účinkům, které byly zaznamenány u dospělých pacientů, kterým byl

podáván mykofenolát-mofetil v dávce 1 g dvakrát denně. Nicméně v porovnání s dospělými pacienty byly následující nežádoucí účinky prokazatelně spojené s léčbou mnohem častější v pediatrické populaci, zvláště u dětí mladších 6 let: průjem, sepse, leukopenie, anémie a infekce.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů (≥ 65 let) je obecně zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků v důsledku imunosuprese. Starší pacienti a to především ti, kteří užívají přípravek Mycophenolate mofetil Teva jako součást imunosupresivní léčby, jsou ve srovnání s mladšími pacienty, vystaveni zvýšenému riziku vzniku některých infekcí (včetně cytomegalovirových invazivních onemocnění tkání) a zvýšenému riziku krvácení do zažívacího traktu a plicního edému.

#### Další nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky s pravděpodobnou nebo možnou souvislostí s léčbou mykofenolát-mofetilem zaznamenané u ≥1/10 a u ≥1/100 až <1/10 pacientů léčených mykofenolát-mofetilem v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin (údaje z dávkování 2 g denně), srdce nebo jater jsou uvedeny v následující tabulce.

V rámci systému orgánových tříd jsou nežádoucí účinky seřazeny dle četnosti za použití následujících kategorií: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (≤1/10 000), neznámé (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### **Nežádoucí účinky s pravděpodobnou nebo možnou souvislostí s léčbou mykofenolát-mofetilem v klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater při léčbě mykofenolát-mofetilem v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Infekční a parazitární onemocnění	Velmi časté	Sepse, gastrointestinální kandidóza, infekce močových cest, herpes simplex, herpes zoster
	Časté	Pneumonie, chřipka, infekce dýchacích cest, respirační moniliáza, gastrointestinální infekce, kandidóza, gastroenteritida, infekce, bronchitida, faryngitida, sinusitida, plísňová onemocnění kůže, kožní kandida, vaginální kandidóza, rinitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Velmi časté	-
	Časté	Rakovina kůže, benigní kožní novotvar
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Leukopénie, trombocytopenie, anémie
	Časté	Pancytopenie, leukocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	-
	Časté	Acidóza, hyperkalémie, hypokalémie, hyperglykémie, hypomagnezémie, hypokalcémie, hypercholesterolémie, hyperlipidémie, hypofosfatémie, hyperurikémie, dna, anorexie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	-
	Časté	Agitovanost, zmatenost, deprese, úzkost, poruchy myšlení, nespavost

Poruchy nervového systému	Velmi časté	-
	Časté	Konvulze, hypertonie, třes, somnolence, myastenický syndrom, závratě, bolest hlavy, parestézie, dysgeuzie
Srdeční poruchy	Velmi časté	-
	Časté	Tachykardie
Cévní poruchy	Velmi časté	-
	Časté	Hypotenze, hypertenze, vasodilatace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	-
	Časté	Pleurální výpotek, dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení, bolest břicha, průjem, nauzea
	Časté	Krvácení ze zažívacího traktu, peritonitida, ileus, kolitida, žaludeční vřed, duodenální vřed, gastritida, ezofagitida, stomatitida, zácpa, dyspepsie, flatulence, eruktace
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	-
	Časté	Hepatitida, žloutenka, hyperbilirubinémie
Poruchy kůže a podkoží	Velmi časté	-
	Časté	Hypertrofie kůže, vyrážka, akné, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	-
	Časté	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	-
	Časté	Ledvinná nedostatečnost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	-
	Časté	Otok, pyrexie, třesavka, bolest, únava, asténie
Vyšetření	Velmi časté	-
	Časté	Zvýšení jaterních enzymů, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi, zvýšení močoviny v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, úbytek váhy

Poznámka: Fáze III klinického hodnocení prevence rejekce renálního, srdečního nebo jaterního transplantátu se účastnilo 501 pacientů (mykofenolát-mofetil 2 g denně), 289 pacientů (mykofenolát-mofetil 3 g denně), resp. 277 pacientů (mykofenolát-mofetil 2 g intravenózně/3 g p.o. denně).

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány po uvedení přípravku na trh:

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným v kontrolovaných studiích u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater. Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže s četnostmi uvedenými v závorkách, pokud jsou známy.

#### *Gastrointestinální systém*

Gingivální hyperplazie ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), kolitida včetně kolitidy vyvolané cytomegalovirem ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), pankreatitida ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a případy intestinální vilózní atrofie.

#### *Infekce*

Závažné, život ohrožující infekce včetně meningitidy, infekční endokarditidy, tuberkulózy a atypické mykobakteriální infekce. U pacientů léčených imunosupresivy, včetně přípravku Mycophenolate mofetil Teva byly zaznamenány případy s BK virem asociované nefropatie stejně jako případy s virem JC asociované progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Byly hlášeny případy agranulocytózy ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) a neutropénie, proto je doporučována pravidelná kontrola pacientů užívajících přípravek Mycophenolate mofetil Teva (viz bod 4.4). U pacientů léčených přípravkem Mycophenolate mofetil Teva byly hlášeny případy výskytu aplastické anémie a útlumu kostní dřeně, některé z nich byly fatální.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Případy čisté aplázie červených krvinek (PRCA) byly popsány u pacientů léčených mykofenolát-mofetilem (viz bod 4.4).

U pacientů léčených mykofenolát-mofetilem se pozorovaly ojediněle případy abnormální morfologie neutrofilů, zahrnující získané Pelger-Huet anomalie. Tyto změny nevznikají v souvislosti s poškozenou funkcí neutrofilů. Tyto změny v hematologickém vyšetření pravděpodobně naznačují “levý shift” v průběhu dozrávání neutrofilů, který může být mylně interpretován jako známka infekce u imunosuprimovaných pacientů jako jsou pacienti, kteří užívají přípravek Mycophenolate mofetil Teva.

#### *Hypersenzitivita*

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

#### *Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím*

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mykofenolát-mofetilu, především v prvním trimestru, viz bod 4.6.

#### *Kongenitální poruchy*

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen, vystavených mykofenolát-mofetilu v kombinaci s dalšími imunosupresivy, viz bod 4.6.

#### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

U pacientů léčených přípravkem obsahujícím mykofenolát-mofetil v kombinaci s dalšími imunosupresivy byly ojediněle hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění a plicní fibrózy, z nichž některé byly fatální. U dětí a dospělých byla také hlášena bronchiectázie (s neznámou četností).

#### *Poruchy imunitního systému*

Hypogamaglobulinémie byla hlášena u pacientů, kteří užívali přípravek Mycophenolate mofetil Teva v kombinaci s jinými imunosupresivy (s neznámou četností).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování mykofenolát-mofetilem bylo hlášeno v klinických studiích i po uvedení přípravku na trh. V mnoha případech nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky. V případech, kdy byly při předávkování hlášeny nežádoucí účinky, nepřekračovaly známý bezpečnostní profil léčivého přípravku.

Lze předpokládat, že předávkování mykofenolát-mofetilem by se mohlo projevit nadměrnou supresí imunitního systému a zvýšením vnímavosti k infekcím a supresí kostní dřeně (viz bod 4.4). Dojde-li k výskytu neutropenie, mělo by být podávání přípravku Mycophenolate mofetil přerušeno nebo by měla být snížena dávka (viz bod 4.4).

Nelze očekávat, že by klinicky významné množství MPA nebo MPAG bylo možno odstranit hemodialýzou. Sekvestranty žlučových kyselin, např. cholestyramin, mohou napomoci odstranění MPA snížením enterohepatální recirkulace léku (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

### Mechanismus účinku

Mykofenolát-mofetil je 2-morpholinoethyl ester mykofenolové kyseliny (MPA). MPA je silný, selektivní, ne-kompetitivní a reversibilní inhibitor inosinmonofosfátdehydrogenázy, který proto inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou syntézu purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů. Proto má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání dochází k rychlé a intenzivní absorpci mykofenolát-mofetilu a úplné presystémové metabolizaci na aktivní metabolit, MPA. Jak prokazuje potlačení rejekce transplantátu po transplantaci ledvin, imunosupresivní aktivita mykofenolát-mofetilu odpovídá koncentraci MPA. Průměrná biologická dostupnost perorálně podaného mykofenolát-mofetilu počítaná z AUC MPA byla 94 % v porovnání s intravenózně podaným mykofenolát-mofetilem. Potrava neměla žádný vliv na míru absorpce (MPA AUC) mykofenolát-mofetilu když byl podán v dávce 1,5 g dvakrát denně pacientům s ledviným transplantátem. Hodnota  $C_{max}$  MPA však poklesla o 40 % v přítomnosti potravy. Mykofenolát-mofetil není po perorálním podání měřitelný v systémovém oběhu.

### Distribuce

V důsledku enterohepatální cirkulace se přibližně 6-12 hodin po podání objevují sekundární vzestupy plazmatické koncentrace MPA. Podání cholestyraminu (4 g 3krát denně) je spojeno s přibližně 40 % snížením hodnoty AUC MPA. To svědčí o značné enterohepatální recirkulaci. MPA je v klinicky odpovídajících koncentracích vázán z 97 % na plazmatický albumin.

### Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronyl transferázou (izoforma UGT1A9) na inaktivní fenolový glukuronid MPA (MPAG). MPAG je *in vivo* konvertována zpět na volnou MPA enterohepatální recirkulací. Také se tvoří menší acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky aktivní a předpokládá se, že je zodpovědný za některé nežádoucí účinky mykofenolát-mofetilu (průjem, leukopenie).

### Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (< 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mykofenolát-mofetilu, kdy bylo dosaženo kompletního zachytu látky, bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno močí a 6 % stolicí. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG (> 100 µg/ml) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

Distribuce MPA závisí na několika transportérech. OATP (organic anion-transporting polypeptides) a MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) jsou zapojeny do distribuce MPA; OATP izoformy, MRP2 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) jsou transportéry spojené s vylučováním glukoronidů žlučí. MDR1 (multidrug resistance protein 1) je také schopen transportovat MPA, ale jeho podíl se zdá být omezen na vstřebávání. MPA a jeho metabolity v ledvinách účinně interagují s renálními organickými transportními anionty.

V časném období po transplantaci (<40 dnů) byly u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater průměrné hodnoty MPA AUC přibližně o 30 % nižší a hodnoty  $C_{max}$  o 40 % nižší ve srovnání s pozdějším obdobím po transplantaci (3 - 6 měsíců po transplantaci).

#### Zvláštní populace

##### *Ledvinná nedostatečnost*

Ve studii s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou nedostatečností ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vyšší o 28-75 % než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně nedostatečnosti ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3 - 6krát vyšší u subjektů s těžkou ledvinnou nedostatečností, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezn byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované dávkování u pacientů s těžkou chronickou ledvinnou nedostatečností nebylo testováno. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou ledvinnou nedostatečností.

##### *Opožděný nástup funkce renálního transplantátu*

U pacientů s opožděným nástupem funkce renálního transplantátu byla průměrná AUC (0-12 h) MPA srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce. Průměrná hodnota AUC (0-12 h) MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů s normálním nástupem funkce. U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla nutná úprava dávkování přípravku Mycophenolate mofetil Teva.

##### *Jaterní nedostatečnost*

U dobrovolníků s alkoholickou cirhózou jater byla funkce jaterní glukuronidace relativně neovlivněna nemocí jaterního parenchymu. Vliv jaterního onemocnění na tento proces závisí pravděpodobně na typu onemocnění. Nicméně jaterní onemocnění s poruchou tvorby a vylučování žluče jako je primární biliární cirhóza může mít na tento proces odlišný vliv.

##### *Pediatrická populace*

Farmakokinetické parametry byly vyhodnocovány u 49 dětských pacientů (ve věku od 2 do 18 let) po transplantaci ledviny, kterým byl perorálně podáván mykofenolát-mofetil v dávce 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Při této dávce bylo dosaženo hodnot AUC MPA podobných těm, které byly zaznamenány u dospělých pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali mykofenolát-mofetil v dávce 1 g dvakrát denně v časném a pozdějším období po transplantaci. Hodnoty AUC MPA u všech věkových skupin byly podobné v časném i pozdějším období po transplantaci.

##### *Starší pacienti*

Farmakokinetické vlastnosti mykofenolát-mofetilu u starších pacientů (≥ 65 let) nebyly vyhodnoceny.

##### *Pacientky užívající perorální kontraceptiva*

Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla současným podáváním mykofenolát-mofetilu ovlivněna (viz bod 4.5). V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byly současně podávány mykofenolát-mofetil (1 g 2krát denně) a kombinovaná perorální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol (0,02 mg - 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg - 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05-0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv (suprese ovulace) mykofenolát-mofetilem. Sérové koncentrace luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulaujícího hormonu (FSH) a progesteronu nebyly významně ovlivněny.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V experimentálních modelech nebyl u mykofenolát-mofetilu prokázán tumorogenní potenciál. Nejvyšší studovaná dávka v testech karcinogenity na zvířatech byla 2 až 3krát vyšší než systémová expozice (AUC a  $C_{max}$ ) pozorovaná u pacientů po transplantaci ledvin s klinickou dávkou 2 g denně a

1,3-2krát vyšší než systémová expozice (AUC a  $C_{max}$ ) pozorovaná u pacientů po transplantaci srdce s doporučenou klinickou dávkou 3 g denně.

Dva testy genotoxicity (test *in vitro* za využití myšího lymfomu a test *in vivo* za využití jadérek myší kostní dřeně) prokázaly schopnost mykofenolát-mofetilu způsobit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou být ve vztahu k farmakodynamickému mechanismu účinku látky, tj. inhibice syntézy nukleotidů v citlivých buňkách. Další *in vitro* testy pro určení možné genetické mutace neprokázaly genotoxickou aktivitu.

Mykofenolát-mofetil neměl žádný vliv na plodnost potkaních samečů při perorálním podávání v dávkách do 20 mg/kg/den. Systémová expozice při této dávce představuje 2 - 3násobek klinické expozice při doporučené dávce 2 g denně u pacientů po transplantaci ledvin a 1,3 - 2násobek klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce. Ve studiích zkoumajících vliv na samičí fertilitu a reprodukci u potkanů perorálně podaná dávka 4,5 mg/kg/den způsobila malformaci plodu (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) v první generaci potomků bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje přibližně polovinu klinické expozice při doporučené dávce 2 g denně u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně třetinu klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu nebo reprodukční parametry samic nebo následujících generací zvířat.

V teratologických studiích na potkanech a králících se vyskytly resorpce plodu a malformace u potkanů při dávkách 6 mg/kg/den (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) a u králíků při dávkách 90 mg/kg/den (včetně anomálií kardiovaskulárního a renálního systému jako jsou ektopie srdce, ektopie ledvin a diafragmatická a umbilikální hernie), bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje zhruba polovinu nebo méně než polovinu klinické dávky při doporučené denní dávce 2 g u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně třetinu klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce (viz bod 4.6).

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mykofenolát-mofetilem na potkanech, myších, psech a opicích byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická expozice při doporučeném dávkování 2 g denně u příjemců renálního transplantátu. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémová expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mykofenolát-mofetilu je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích u lidí, jejichž výsledky nyní představují relevantnější data o bezpečnosti pro lidskou populaci. (viz bod 4.8).

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolky

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)

Sodná sůl kroskarmelózy

Povidon 40

Magnesium-stearát

#### Vlastní tobolka

*Víčko:*

Indigokarmín (E132)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

*Tělo:*



Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Černý inkoust obsahuje: šelak, černý oxid železitý (E172), proyplenglykol a hydroxid draselný.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledné PVC/PVdC/Al blistry, velikost balení 100 nebo 300 nebo 100x1 tobolka v jedné krabici. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/439/001 (100 tobolek)

EU/1/07/439/002 (300 tobolek)

EU/1/07/439/006 (100x1 tobolka)

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. února 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mycophenolate mofetil 500 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje mycophenolatium mofetilii 500 mg.  
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Světle nachová, oválná, potahovaná tableta označená "M500" na jedné straně a hladká na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Mycophenolate mofetil Teva je v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy indikován k profylaxi akutní rejekce transplantátu u pacientů, kteří dostali allogení ledvinový, srdeční nebo jaterní transplantát.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Mycophenolate mofetil Teva by měla být zahájena a dále vedena specialistou náležitě kvalifikovaným v transplantologii.

#### Dávkování

##### *Použití u ledvinového transplantátu*

Dospělí

Léčbu perorálním přípravkem Mycophenolate mofetil Teva je třeba zahájit během 72 hodin po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci ledviny je 1 g podávaný dvakrát denně (denní dávka 2 g).

Pediatrická populace ve věku od 2 do 18 let

Doporučená dávka mykofenolát-mofetilu je 600 mg/m<sup>2</sup>, podávaná perorálně dvakrát denně (až do maximální dávky 2 g denně). Přípravek Mycophenolate mofetil Teva potahované tablety by měl být předepisován pouze pacientům, jejichž povrch těla je minimálně 1,5 m<sup>2</sup>, a to v dávce 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g). Vzhledem k tomu, že v této věkové skupině (viz bod 4.8) dochází k častějšímu výskytu některých nežádoucích účinků ve srovnání s dospělými, je v některých případech nezbytné přistoupit k dočasnému snížení dávky nebo k přerušení léčby. Proto je třeba brát v úvahu příslušné klinické projevy včetně závažnosti účinků.

Pediatrická populace < 2 roky

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u dětí mladších 2 let. Tyto údaje jsou nedostatečné pro stanovení výše dávek přípravku a z tohoto důvodu není podávání přípravku u této věkové skupiny doporučeno.

##### *Použití u srdečních transplantátů*

Dospělí

Podávání perorálního přípravku Mycophenolate mofetil Teva je třeba začít 5 dnů po transplantaci srdce. Doporučená dávka u pacientů po transplantaci srdce je 1,5 g podávaná dvakrát denně (denní dávka 3 g).

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci srdce.

*Použití u jaterních transplantátů*

Dospělí

První 4 dny po transplantaci jater se podává mykofenolát-mofetil intravenózně, perorální léčba přípravkem Mycophenolate mofetil Teva by měla být zahájena co nejdříve, hned jakmile ji pacient začne tolerovat. Doporučená perorální dávka je u pacientů po transplantaci jater 1,5 g podávaných dvakrát denně (tj. 3 g denně).

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se užití přípravku u dětských pacientů po transplantaci jater.

*Použití u zvláštní populace*

Starší pacienti

Doporučená dávka 1 g podávaná dvakrát denně po transplantaci ledvin a 1,5 g dvakrát denně po transplantaci srdce nebo jater je vhodná pro starší pacienty.

Porucha funkce ledvin

Pacienti po transplantaci ledvin s těžkou chronickou nedostatečností ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) po uplynutí akutního post-transplantačního období, by neměli překročit dávku 1 g podávanou dvakrát denně. Tyto pacienty je třeba také pečlivě sledovat. Při opoždění nástupu funkce transplantovaného orgánu není nutno zvláště upravovat dávkování (viz bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou ledvinnou nedostatečností.

Závažná porucha jaterních funkcí

U pacientů po transplantaci ledvin s těžkým postižením jaterního parenchymu není potřeba měnit dávku. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce s těžkým postižením jaterního parenchymu.

Léčba v průběhu rejekce transplantátu

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktivním metabolitem mykofenolát-mofetilu. Rejekce renálního transplantátu nevede ke změnám farmakokinetiky MPA; redukce dávky nebo přerušování podávání přípravku Mycophenolate mofetil Teva není nutné. Podobně není také třeba úprava dávkování přípravku Mycophenolate mofetil Teva po rejekci transplantovaného srdce. K dispozici nejsou žádné údaje týkající se pacientů s rejekcí transplantovaných jater.

Způsob podání

Perorální podání

*Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním*

Protože byl u mykofenolát-mofetilu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, neměly by se tobolky přípravku Mycophenolate mofetil Teva drtit.

### **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se nesmí podávat pacientům s hypersensitivitou na mykofenolát-mofetil, kyselinu mykofenolovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou

v bodě 6.1. Byly pozorovány hypersenzitivní reakce na přípravek Mycophenolate mofetil Teva (viz bod 4.8).

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).

Léčba přípravkem Mycophenolate mofetil Teva nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení negativního výsledku těhotenského testu k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva nesmí být podáván kojícím ženám (viz bod 4.6).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Novotvary

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků, zahrnujících Mycophenolate mofetil Teva jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika je zřejmě spíše ve vztahu k intenzitě a trvání imunosuprese než k typu použitého přípravku. Tak jako u všech pacientů, kteří jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku rakoviny kůže, doporučuje se omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému (UV) záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

##### Infekce

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně přípravku Mycophenolate mofetil Teva, mají vyšší riziko vzniku oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoálních), fatálních infekcí a sepse (viz bod 4.8). Tyto infekce zahrnují reaktivaci latentních virů, jako je reaktivace viru hepatitidy B nebo hepatitidy C a infekce způsobené polyomaviry (s virem BK asociovaná nefropatie a s JC virem asociovaná progresivní multifokální leukoencefalopatie, PML). Případy hepatitidy v důsledku reaktivace hepatitidy B nebo hepatitidy C byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivy. Tyto infekce jsou často spojené s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným, nebo fatálním stavům, které by měl lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy.

U pacientů, kteří užívali přípravek Mycophenolate mofetil Teva v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla hlášena hypogamaglobulinémie v souvislosti s opakujícími se infekcemi. V některých z těchto případů, vedla změna léčby z přípravku Mycophenolate mofetil Teva na alternativní imunosupresivum k návratu hladin IgG v séru do normálního referenčního rozpětí. U pacientů užívajících přípravek Mycophenolate mofetil Teva, u kterých dochází ke vzniku opakujících se infekcí, je třeba stanovovat hladiny imunoglobulinů v séru. V případě přetrvávající, klinicky významné hypogamaglobulinémie má být zvážen vhodný klinický postup s ohledem na silné cytostatické účinky, které má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospělých a dětí, kteří užívali přípravek Mycophenolate mofetil Teva v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla publikována hlášení případů bronchiektázie. V některých případech vedla změna léčby z přípravku Mycophenolate mofetil Teva na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních příznaků. Riziko bronchiektázie může souviset s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly také hlášeny izolované případy intersticiální plicní nemoci a plicní fibrózy, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). Je doporučeno, aby pacienti, u kterých dojde ke vzniku přetrvávajících plicních příznaků, jako je například kašel a dyspnoe, byli urychleně vyšetřeni.

## Krevní a imunitní systém

U pacientů léčených přípravkem Mycophenolate mofetil Teva je třeba monitorovat neutropenii, která může být důsledkem podávání přípravku Mycophenolate mofetil Teva samotného, současně podaných přípravků, virových infekcí nebo kombinací těchto vlivů. Pacientům užívajícím Mycophenolate mofetil Teva je třeba vyšetřit kompletní krevní obraz jednou týdně v průběhu prvního měsíce, dvakrát za měsíc ve druhém a třetím měsíci léčby a dále jednou za měsíc do konce prvního roku. Pokud dojde k rozvoji neutropenie (absolutní počet neutrofilů  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), může být vhodné přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva.

U pacientů léčených mykofenolát-mofetilem v kombinaci s jinými imunosupresivy byly popsány případy čisté aplazie červených krvinek (PRCA). Mechanismus vzniku PRCA indukovaného mykofenolát-mofetilem není znám. Snížení dávky přípravku Mycophenolate mofetil Teva nebo jeho vysazení může být řešením PRCA. Změna terapie přípravkem Mycophenolate mofetil Teva se může provést pouze pod přísným dohledem příjemce transplantátu, aby se minimalizovalo riziko odhojení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající přípravek Mycophenolate mofetil Teva musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, nečekané hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky útlumu kostní dřeně.

Pacienti by měli být poučeni, že v průběhu léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva může být vakcinace méně účinná a že by nemělo být prováděno očkování živými oslabenými vakcínami (viz bod 4.5). Očkování proti chřipce se může provádět. Lékař by se měl řídit národními směrnicemi vakcinace proti chřipce.

## Gastrointestinální trakt

Podávání mykofenolát-mofetilu je spojeno se zvýšením incidence výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, včetně velmi vzácných případů ulcerace, krvácení a perforace. Přípravek Mycophenolate mofetil Teva je nutno podávat velmi opatrně pacientům s vážným aktivním onemocněním gastrointestinálního traktu.

Mycophenolate mofetil Teva je inhibitor inosinmonofosfátdehydrogenázy (IMPDH). Proto by neměl být podáván pacientům se vzácným dědičným deficitem hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferázy (HGPRT) jako jsou Lesh-Nyhanův syndrom a Kelley-Seegmillerův syndrom.

## Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky dalších tříd, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA, např. kolestyramin, vzhledem k jeho potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin a účinnosti přípravku Mycophenolate mofetil Teva (viz též bod 4.5), má být použit s opatrností.

Je doporučeno, aby mykofenolát-mofetil nebyl podáván spolu s azathioprinem, protože tato kombinace dosud nebyla studována.

Poměr rizika k prospěchu současného podávání mykofenolát-mofetilu s takrolimem nebo sirolimem nebyl stanoven (viz též bod 4.5).

## Zvláštní populace

U starších pacientů může být, ve srovnání s osobami mladšími, zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou některé infekce (včetně invazivních onemocnění tkání způsobené cytomegalovirem) a gastrointestinální krvácení a plicní edém (viz bod 4.8).

#### Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45-49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23-27 %) byly hlášeny následně po expozici MMF v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek Mycophenolate mofetil Teva kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky a pacienti v reprodukčním věku musí být upozorněni na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby mykofenolátem a musí být poučeni o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy i muži užívající mykofenolát-mofetil rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

#### Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k možné genotoxicitě a teratogenitě přípravku Mycophenolate mofetil Teva musí ženy ve fertilním věku před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat dvě spolehlivé formy antikoncepce současně; pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce (viz bod 4.5).

U sexuálně aktivních mužů se doporučuje používat kondomy v průběhu léčby a po dobu nejméně 90 dní po ukončení léčby. Použití kondomu platí jak pro muže schopné reprodukce, tak i pro muže s vazektomií, protože rizika spojená s přenosem semenné tekutiny se vztahují také na muže, kteří podstoupili vazektomii. Kromě toho u žen, partnerek pacientů mužů, se doporučuje používat vysoce účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu celkem 90 dní po poslední dávce mykofenolátu.

#### Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mykofenolát-mofetilu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mykofenolátu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započatím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

#### Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Acyklovir

Při podání mykofenolát-mofetilu současně s acyklovirem byly pozorovány vyšší plazmatické koncentrace acykloviru v porovnání s acyklovirem samotným. Změny farmakokinetiky MPAG (fenolický glukuronid MPA) byly minimální (zvýšení koncentrace MPAG o 8 %) a nejsou považovány za klinicky významné. Protože plazmatické koncentrace MPAG stoupají při renální nedostatečnosti stejně tak jako koncentrace acykloviru, mohou obě látky nebo jejich prekursory, např. valacyklovir, soutěžit o tubulární sekreci a tím navzájem ještě zvyšovat svoje koncentrace.

#### Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

Pokud byla antacida, jako hydroxidy hliníku a hořčíku, a inhibitory protonové pumpy, včetně lansoprazolu a pantoprazolu, podávána současně s mykofenolát-mofetilem, byla pozorovaná snížená expozice MPA. Pokud byl srovnáván výskyt rejekce transplantátu nebo ztráty štěpu u pacientů užívajících mykofenolát-mofetil s inhibitory protonové pumpy s pacienty užívajícími pouze mykofenolát-mofetil, nebyly zaznamenány významné rozdíly. Tyto údaje podporují extrapolaci tohoto nálezu na všechna antacida, neboť snížení expozice v případech, kdy byl mykofenolát-mofetil podáván společně s hydroxidy hliníku a hořčíku, je významně nižší v porovnání s podáváním mykofenolát-mofetilu společně s inhibitory protonové pumpy.

#### Cholestyramin

Po jednorázovém podání mykofenolát-mofetilu v dávce 1,5 g normálním zdravým subjektům léčeným po 4 dny dávkou 4,0 g cholestyraminu (tříkrát denně), došlo ke 40% redukci AUC MPA (viz body 4.4 a 5.2). Při současném podávání obou látek je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku Mycophenolate mofetil Teva.

#### Léčivé přípravky interferující s enterohepatální cirkulací

Při současném podávání mykofenolát-mofetilu s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální cirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti mykofenolát-mofetilu.

#### Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mykofenolát-mofetilu.

Naopak, pokud je zastaveno současné podávání cyklosporinu, je nutné očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30%. CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání mykofenolát-mofetilu a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek mykofenolát-mofetilu (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

#### Telmisartan

Souběžné podávání telmisartanu s přípravkem Mycophenolate mofetil Teva vede ke snížení koncentrace MPA přibližně o 30 %. Telmisartan mění eliminaci MPA zvýšením exprese PPAR gama (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), což vede ke zvýšené expresi a aktivitě UGT1A9. Při porovnání míry odmítnutí transplantátu, ztráty štěpu nebo profilu nežádoucích účinků mezi pacienty léčenými mykofenolát-mofetilem s nebo bez souběžného podávání telmisartanu, nebyly pozorovány žádné klinické následky na farmakokinetiku lékové interakce.

#### Ganciklovir

Na základě výsledků studie s podáním jednotlivých doporučených dávek perorálního mykofenolát-mofetilu a intravenózního gancikloviru a na podkladě známého vlivu renální nedostatečnosti na farmakokinetiku mykofenolát-mofetilu (viz bod 4.2) a gancikloviru, lze předpokládat, že současné podání obou látek (které soutěží o mechanismus renální tubulární sekrece) povede ke zvýšení koncentrace MPAG a gancikloviru. Nepředpokládá se podstatné ovlivnění farmakokinetiky MPA a není nutná úprava dávek přípravku Mycophenolate mofetil Teva. U pacientů s renálním postižením, kterým je současně podávána kombinace mykofenolát-mofetilu a gancikloviru nebo jejich prekursorů např. valgancikloviru, by mělo být doporučené dávkování gancikloviru sledováno a pacienti by měli být pečlivě monitorováni.

#### Perorální kontraceptiva

Při současném podávání mykofenolát-mofetilu nebyla farmakokinetika a farmakodynamika perorálních kontraceptiv ovlivněna (viz bod 5.2).

#### Rifampicin

U pacientů neužívajících současně cyklosporin, vedlo současné podávání mykofenolát-mofetilu a rifampicinu k poklesu expozice MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) o 18 - 70%. Proto se při současném podávání rifampicinu doporučuje monitorovat hladiny MPA a vhodně upravit dávky mykofenolát-mofetilu tak, aby při současném podávání obou látek klinický účinek zůstal zachován.

### Sevelamer

Při podávání mykofenolát-mofetilu a sevelameru byl pozorován pokles  $C_{\max}$  a  $AUC_{0-12h}$  MPA o 30%, resp. o 25%, bez jakýchkoli klinických následků (t.j. rejekce štěpu). Doporučuje se však podávat přípravek Mycophenolate mofetil Teva nejméně hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci MPA. Nejsou dostupné žádné údaje o podávání mykofenolát-mofetilu s jinými látkami vázícími fosfát než je sevelamer.

### Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

### Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovolníků nebyla pozorována klinicky významná interakce při současném podání mykofenolát-mofetilu s norfloxacinem nebo metronidazolem. Nicméně kombinace norfloxacinu s metronidazolem snížila po podání jednotlivé dávky mykofenolát-mofetilu hladinu MPA přibližně o 30%.

### Ciprofloxacin a amoxicilín s kyselinou klavulanovou

U příjemců renálního transplantátu bylo ve dnech bezprostředně následujících po zahájení perorální terapie ciprofloxacinem nebo amoxicilinem s kyselinou klavulanovou zaznamenáno snížení koncentrace (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) MPA o přibližně 50 % ve srovnání s koncentracemi před zahájením léčby těmito antibiotiky. Při pokračování v terapii antibiotiky mají tyto účinky tendenci se snižovat a ustanou během několika dnů po jejím přerušení. Změny hladin nemusí přesně znázorňovat změny v celkové expozici MPA, proto by změna dávkování přípravku Mycophenolate mofetil Teva neměla být obvykle nutná v nepřítomnosti klinických známek dysfunkce štěpu. Nicméně během kombinované terapie a krátce po ukončení antibiotické terapie by mělo být prováděno pečlivé klinické sledování.

### Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba přípravkem Mycophenolate mofetil Teva a takrolimem, nemělo současné podání takrolimu významný vliv na AUC ani na  $C_{\max}$  MPA, účinného metabolitu mykofenolát-mofetilu. Naproti tomu u pacientů po transplantaci jater došlo při podání opakované dávky mykofenolát-mofetilu (1,5 g 2x denně, ráno a večer) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus ke zvýšení AUC takrolimu o přibližně 20%. Nicméně u pacientů po transplantaci ledvin se nezdály být koncentrace takrolimu ovlivněny mykofenolát-mofetilem (viz též bod 4.4).

### Další interakce

Podání probenecidu spolu s mykofenolát-mofetilem opicím zvýšilo hodnotu plasmatické AUC MPAG na trojnásobek. Další látky vylučované renální tubulární sekrecí mohou soutěžit s MPAG a tím zvyšovat plasmatickou koncentraci MPAG nebo jiných látek vylučovaných tubulární sekrecí.

### Živé vakcíny

Pacientům se sníženou imunitní odpovědí by neměly být podávány živé vakcíny. Protilátková odpověď na jiné typy vakcín může být snížena (viz též bod 4.4).

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Antikoncepce u mužů a žen

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné metody antikoncepce.



Vzhledem k možné genotoxicitě a teratogenitě přípravku Mycophenolate mofetil Teva musí ženy ve fertilním věku před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat dvě spolehlivé formy antikoncepce současně; pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce (viz bod 4.5).

U sexuálně aktivních mužů se doporučuje používat kondomy v průběhu léčby a po dobu nejméně 90 dní po ukončení léčby. Použití kondomu platí jak pro muže schopné reprodukce, tak i pro muže s vazektomií, protože rizika spojená s přenosem semenné tekutiny se vztahují také na muže, kteří podstoupili vazektomii. Kromě toho u žen, partnerek pacientů mužů, se doporučuje používat vysoce účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu celkem 90 dní po poslední dávce přípravku Mycophenolate mofetil Teva.

### Těhotenství

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy a muži v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomi zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeni o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva musí být u žen ve fertilním věku proveden těhotenský test k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést dva těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml; druhý test je třeba provést 8 - 10 dní po prvním testování a bezprostředně před zahájením léčby mykofenolát-mofetilem. Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou. Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem výskytu případu spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mykofenolát-mofetilu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mykofenolát-mofetil.
- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mykofenolát-mofetilu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mykofenolát-mofetil).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny přípravku Mycophenolate mofetil Teva v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v postmarketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější/střední ucho), atrézie zevního zvukovodu.
- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa.
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity.
- Abnormality očí (např. kolobom).
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie).
- Tracheozofageální malformace (např. atrézie jícnu).
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida.
- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie.
- Vrozená cysta plexus chorioideus.
- Ageneze septum pellucidum.
- Ageneze čichového nervu.

Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

#### Kojení

Bylo prokázáno, že mykofenolát-mofetil je vylučován do mléka kojících samic potkanů. Není známo, zda je tato látka vylučována do lidského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených mykofenolát-mofetilem u kojících dětí, je Mycophenolate mofetil Teva u kojících matek kontraindikován (viz bod 4.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Farmakodynamický profil přípravku a pozorované nežádoucí účinky naznačují, že tento vliv není pravděpodobný.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích:

Hlavními nežádoucí účinky hlášenými v souvislosti s podáním mykofenolátu v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy jsou průjem, leukopenie, sepse a zvracení. Byla též prokázána zvýšená frekvence výskytu některých druhů infekcí (viz bod 4.4).

##### *Malignity*

Pacienti v imunosupresivních režimech zahrnujících kombinace léčivých přípravků včetně mykofenolát-mofetilu, jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.4). K rozvoji lymfoproliferativního onemocnění nebo lymfomu došlo u 0,6 % pacientů užívajících mykofenolát-mofetil (2 g nebo 3 g denně) v kombinaci s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin (údaje z dávkování 2 g denně), transplantaci srdce nebo jater při sledování nejméně 1 rok. Karcinom kůže (kromě melanomu) se objevil u 3,6 % pacientů; jiné typy malignit se objevily u 1,1 % pacientů. Údaje o bezpečnosti ze tříletého sledování u pacientů po transplantaci ledvin nebo srdce neprokázaly žádné neočekávané změny incidence malignit ve srovnání s údaji z ročního sledování. Pacienti po transplantaci jater byli sledováni déle než rok, ale méně než 3 roky.

##### *Oportunní infekce*

Všichni pacienti po transplantaci jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku oportunní infekce, riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejčastější oportunní infekce zaznamenané u pacientů užívajících mykofenolát-mofetil (2 g nebo 3 g denně) s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin (údaje z dávkování 2 g denně), transplantaci srdce nebo jater při sledování po dobu nejméně 1 roku byly kandidóza kůže a sliznic, cytomegalovirová (CMV) virémie/syndrom a herpes simplex. CMV virémie/syndrom byly zaznamenány u 13,5 % pacientů.

##### *Pediatrická populace*

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků v klinické studii s 92 pacienty ve věkovém rozmezí od 2 do 18 let, kterým bylo perorálně podáváno 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolát-mofetilu dvakrát denně, byly obecně podobné nežádoucím účinkům, které byly zaznamenány u dospělých pacientů, kterým byl podáván mykofenolát-mofetil v dávce 1 g dvakrát denně. Nicméně v porovnání s dospělými pacienty byly následující nežádoucí účinky prokazatelně spojené s léčbou mnohem častější v pediatrické populaci, zvláště u dětí mladších 6 let: průjem, sepse, leukopenie, anémie a infekce.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů (≥ 65 let) je obecně zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků v důsledku imunosuprese. Starší pacienti, kteří užívají Mycophenolate mofetil Teva jako součást imunosupresivní léčby, jsou ve srovnání s mladšími pacienty, vystaveni zvýšenému riziku vzniku některých infekcí (včetně cytomegalovirových invazivních onemocnění tkání) a zvýšenému riziku krvácení do zažívacího traktu a plicního edému.

#### Další nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky s pravděpodobnou nebo možnou souvislostí s léčbou mykofenolát-mofetilem zaznamenané u ≥1/10 a u ≥1/100 až <1/10 pacientů léčených mykofenolát-mofetilem v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin (údaje z dávkování 2 g denně), srdce nebo jater jsou uvedeny v následující tabulce.

V rámci systému orgánových tříd jsou nežádoucí účinky seřazeny dle četnosti za použití následujících kategorií: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné 1/10 000 až <1/1 000); velmi vzácné (≤1/10 000), neznámé (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

#### **Nežádoucí účinky s pravděpodobnou nebo možnou souvislostí s léčbou mykofenolát-mofetilem v klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater při léčbě mykofenolát-mofetilem v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Infekční a parazitární onemocnění	Velmi časté	Sepse, gastrointestinální kandidóza, infekce močových cest, herpes simplex, herpes zoster
	Časté	Pneumonie, chřipka, infekce dýchacích cest, respirační moniliáza, gastrointestinální infekce, kandidóza, gastroenteritida, infekce, bronchitida, faryngitida, sinusitida, plísňová onemocnění kůže, kožní kandida, vaginální kandidóza, rinitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Velmi časté	-
	Časté	Rakovina kůže, benigní kožní novotvar
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Leukopénie, trombocytopenie, anémie
	Časté	Pancytopenie, leukocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	-
	Časté	Acidóza, hyperkalémie, hypokalémie, hyperglykémie, hypomagnezémie, hypokalcémie, hypercholesterolémie, hyperlipidémie, hypofosfatémie, hyperurikémie, dna, anorexie
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	-
	Časté	Agitovanost, zmatenost, deprese, úzkost, poruchy myšlení, nespavost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	-
	Časté	Konvulze, hypertonie, třes, somnolence, myastenický syndrom, závratě, bolest hlavy, parestézie, dysgeuzie
Srdeční poruchy	Velmi časté	-
	Časté	Tachykardie

Cévní poruchy	Velmi časté	-
	Časté	Hypotenze, hypertenze, vasodilatace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	-
	Časté	Pleurální výpotek, dyspnoe, kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zvracení, bolest břicha, průjem, nauzea
	Časté	Krvácení ze zažívacího traktu, peritonitida, ileus, kolitida, žaludeční vřed, duodenální vřed, gastritida, ezofagitida, stomatitida, zácpa, dyspepsie, flatulence, eruktace
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	-
	Časté	Hepatitida, žloutenka, hyperbilirubinémie
Poruchy kůže a podkoží	Velmi časté	-
	Časté	Hypertrofie kůže, vyrážka, akné, alopecie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	-
	Časté	Arthralgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	-
	Časté	Ledvinná nedostatečnost
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	-
	Časté	Otok, pyrexie, třesavka, bolest, únava, asténie
Vyšetření	Velmi časté	-
	Časté	Zvýšení jaterních enzymů, zvýšení kreatininu v krvi, zvýšení laktát-dehydrogenázy v krvi, zvýšení močoviny v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, úbytek váhy

Poznámka: Fáze III klinického hodnocení prevence rejekce renálního, srdečního nebo jaterního transplantátu se účastnilo 501 pacientů (mykofenolát-mofetil 2 g denně), 289 pacientů (mykofenolát-mofetil 3 g denně), resp. 277 pacientů (mykofenolát-mofetil 2 g intravenózně/3 g p.o. denně).

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány po uvedení přípravku na trh:

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným v kontrolovaných studiích u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater. Další nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže s četnostmi uvedenými v závorkách, pokud jsou známy.

#### *Gastrointestinální systém*

Gingivální hyperplazie ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), kolitida včetně kolitidy vyvolané cytomegalovirem ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), pankreatitida ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a případy intestinální vilózní atrofie.

#### *Infekce*

Závažné, život ohrožující infekce včetně meningitidy, infekční endokarditidy, tuberkulózy a atypické mykobakteriální infekce. U pacientů léčených imunosupresivou, včetně přípravku Mycophenolate mofetil Teva byly zaznamenány případy s BK virem asociované nefropatie stejně jako případy s virem JC asociované progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Byly hlášeny případy agranulocytózy ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) a neutropénie, proto je doporučována pravidelná kontrola pacientů užívajících přípravek Mycophenolate mofetil Teva (viz bod 4.4). U pacientů léčených přípravkem Mycophenolate mofetil Teva byly hlášeny případy výskytu aplastické anémie a útlumu kostní dřeně, některé z nich byly fatální.

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Případy čisté aplázie červených krvinek (PRCA) byly popsány u pacientů léčených mykofenolát-mofetilem (viz bod 4.4).

U pacientů léčených mykofenolát-mofetilem se pozorovaly ojediněle případy abnormální morfologie neutrofilů, zahrnující získané Pelger-Huet anomalie. Tyto změny nevznikají v souvislosti s

poškozenou funkcí neutrofilů. Tyto změny v hematologickém vyšetření pravděpodobně naznačují “levý shift” v průběhu dozrávání neutrofilů, který může být mylně interpretován jako známka infekce u imunosuprimovaných pacientů jako jsou pacienti, kteří užívají přípravek Mycophenolate mofetil Teva.

#### *Hypersenzitivita*

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně angioneurotického edému a anafylaktické reakce.

#### *Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím*

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mykofenolát-mofetilu, především v prvním trimestru, viz bod 4.6.

#### *Kongenitální poruchy*

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen, vystavených mykofenolát-mofetilu v kombinaci s dalšími imunosupresivy, viz bod 4.6.

#### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

U pacientů léčených přípravkem obsahující mycophenolatum mofetilii v kombinaci s dalšími imunosupresivy byly ojediněle hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění a plicní fibrózy, z nichž některé byly fatální. U dětí a dospělých byla také hlášena bronchiektázie (s neznámou četností).

#### Poruchy imunitního systému

Hypogamaglobulinémie byla hlášena u pacientů, kteří užívali přípravek Mycophenolate mofetil Teva v kombinaci s jinými imunosupresivy (s neznámou četností).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování mykofenolát-mofetilem bylo hlášeno v klinických studiích i po uvedení přípravku na trh. V mnoha případech nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky. V případech, kdy byly při předávkování hlášeny nežádoucí účinky, nepřekračovaly známý bezpečnostní profil léčivého přípravku.

Lze předpokládat, že předávkování mykofenolát-mofetilem by se mohlo projevit nadměrnou supresí imunitního systému a zvýšením vnímavosti k infekcím a supresí kostní dřeně (viz bod 4.4). Dojde-li k výskytu neutropenie, mělo by být podávání přípravku Mycophenolate mofetil Teva přerušeno nebo by měla být snížena dávka (viz bod 4.4).

Nelze očekávat, že by klinicky významné množství MPA nebo MPAG bylo možno odstranit hemodialýzou. Sekvestranty žlučových kyselin, např. cholestyramin, mohou napomoci odstranění MPA snížením enterohepatální recirkulace léku (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

#### Mechanismus účinku

Mykofenolát-mofetil je 2-morpholinoethyl ester mykofenolové kyseliny (MPA). MPA je silný, selektivní, ne-kompetitivní a reversibilní inhibitor inosinmonofosfátdehydrogenázy, který proto

inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou syntézu purinových nukleosidů, proliferace T a B lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů. Proto má MPA silnější cytostatický efekt na lymfocyty než na jiné buňky.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání dochází k rychlé a intenzivní absorpci mykofenolát-mofetilu a úplné presystémové metabolizaci na aktivní metabolit, MPA. Jak prokazuje potlačení rejekce transplantátu po transplantaci ledvin, imunosupresivní aktivita mykofenolát-mofetilu odpovídá koncentraci MPA. Průměrná biologická dostupnost perorálně podaného mykofenolát-mofetilu počítaná z AUC MPA byla 94 % v porovnání s intravenózně podaným mykofenolát-mofetilem. Potrava neměla žádný vliv na míru absorpce (MPA AUC) mykofenolát-mofetilu když byl podán v dávce 1,5 g dvakrát denně pacientům s ledvinovým transplantátem. Hodnota  $C_{max}$  MPA však poklesla o 40 % v přítomnosti potravy. Mykofenolát-mofetil není po perorálním podání měřitelný v systémovém oběhu.

### Distribuce

V důsledku enterohepatální cirkulace se přibližně 6-12 hodin po podání objevují sekundární vzestupy plazmatické koncentrace MPA. Podání cholestyraminu (4 g 3krát denně) je spojeno s přibližně 40 % snížením hodnoty AUC MPA. To svědčí o značné enterohepatální recirkulaci. MPA je v klinicky odpovídajících koncentracích vázán z 97% na plazmatický albumin.

### Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronyl transferázou (izofорма UGT1A9) na inaktivní fenolový glukuronid MPA (MPAG). MPAG je *in vivo* konvertována zpět na volnou MPA enterohepatální recirkulací. Také se tvoří menší acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky aktivní a předpokládá se, že je zodpovědný za některé nežádoucí účinky mykofenolát-mofetilu (průjem, leukopenie).

### Eliminace

Zanedbatelné množství látky je vylučováno močí jako MPA (< 1 % dávky). Při perorálním podání radioaktivně značeného mykofenolát-mofetilu, kdy bylo dosaženo kompletního zachytu látky, bylo zjištěno, že 93 % z podané dávky je vyloučeno močí a 6 % stolicí. Většina (kolem 87 %) z podané dávky je vylučována močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plazmatických koncentracích MPAG (> 100  $\mu\text{g/ml}$ ) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

Distribuce MPA závisí na několika transportérech. OATP (organic anion-transporting polypeptides) a MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) jsou zapojeny do distribuce MPA; OATP izoförmy, MRP2 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) jsou transportéry spojené s vylučováním glukoronidů žlučí. MDR1 (multidrug resistance protein 1) je také schopen transportovat MPA, ale jeho podíl se zdá být omezen na vstřebávání. MPA a jeho metabolity v ledvinách účinně interagují s renálními organickými transportními anionty.

V časném období po transplantaci (< 40 dnů) byly u pacientů po transplantaci ledvin, srdce nebo jater průměrné hodnoty MPA AUC přibližně o 30 % nižší a hodnoty  $C_{max}$  o 40 % nižší ve srovnání s pozdějším obdobím po transplantaci (3–6 měsíců po transplantaci).

### Zvláštní populace

#### *Ledvinná nedostatečnost*

Ve studii s jednorázovým podáním (6 pacientů v každé skupině) byly hodnoty plazmatické AUC MPA u pacientů s těžkou chronickou nedostatečností ledvin (glomerulární filtrace < 25 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>)

vyšší o 28–75 % než u zdravých subjektů nebo u lehčího stupně nedostatečnosti ledvin. AUC MPAG po jedné dávce byla 3 - 6krát vyšší u subjektů s těžkou ledvinou nedostatečností, než u lehčích forem anebo u zdravých subjektů. Tento nálezn byl v souladu s předpokládaným mechanismem vylučování MPAG ledvinami. Opakované dávkování u pacientů s těžkou chronickou ledvinou nedostatečností nebylo testováno. Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů po transplantaci srdce nebo jater s těžkou chronickou ledvinou nedostatečností.

#### *Opožděný nástup funkce renálního transplantátu*

U pacientů s opožděným nástupem funkce renálního transplantátu byla průměrná AUC (0-12 h) MPA srovnatelná s hodnotou u normálního nástupu funkce. Průměrná hodnota AUC (0-12 h) MPAG byla 2-3krát vyšší než u pacientů s normálním nástupem funkce. U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantátu může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plazmatických koncentrací MPA. Nezdá se však, že by byla nutná úprava dávkování přípravku Mycophenolate mofetil.

#### *Jaterní nedostatečnost*

U dobrovolníků s alkoholickou cirhózou jater byla funkce jaterní glukuronidace relativně neovlivněna nemocí jaterního parenchymu. Vliv jaterního onemocnění na tento proces závisí pravděpodobně na typu onemocnění. Nicméně jaterní onemocnění s poruchou tvorby a vylučování žluče jako je primární biliární cirhóza může mít na tento proces odlišný vliv.

#### *Pediatrická populace*

Farmakokinetické parametry byly vyhodnocovány u 49 dětských pacientů (ve věku od 2 do 18 let) po transplantaci ledviny, kterým byl perorálně podáván mykofenolát-mofetil v dávce 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně. Při této dávce bylo dosaženo hodnot AUC MPA podobných těm, které byly zaznamenány u dospělých pacientů po transplantaci ledviny, kteří dostávali mykofenolát-mofetil v dávce 1 g dvakrát denně v časném a pozdějším období po transplantaci. Hodnoty AUC MPA u všech věkových skupin byly podobné v časném i pozdějším období po transplantaci.

#### *Starší pacienti*

Farmakokinetické vlastnosti mykofenolát-mofetilu u starších pacientů (≥ 65 let) nebyly vyhodnoceny.

#### *Pacientky užívající perorální kontraceptiva*

Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla současným podáváním mykofenolát-mofetilu ovlivněna (viz bod 4.5). V klinické studii, do níž bylo zařazeno 18 žen (které nepodstoupily transplantaci a neužívaly žádná další imunosupresiva), prováděné po dobu 3 po sobě následujících menstruačních cyklů, byly současně podávány mykofenolát-mofetil (1 g 2krát denně) a kombinovaná perorální kontraceptiva obsahující ethinylestradiol (0,02 mg - 0,04 mg) a levonorgestrel (0,05 mg - 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) nebo gestoden (0,05-0,10 mg). Výsledky této studie neprokázaly žádné klinicky významné ovlivnění funkce orálních kontraceptiv (suprese ovulace) mykofenolát-mofetilem. Sérové koncentrace luteinizačního hormonu (LH), folikuly stimulujícího hormonu (FSH) a progesteronu nebyly významně ovlivněny

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V experimentálních modelech nebyl u mykofenolát-mofetilu prokázán tumorogenní potenciál. Nejvyšší studovaná dávka v testech karcinogenity na zvířatech byla 2 až 3krát vyšší než systémová expozice (AUC a C<sub>max</sub>) pozorovaná u pacientů po transplantaci ledvin s klinickou dávkou 2 g denně a 1,3-2krát vyšší než systémová expozice (AUC a C<sub>max</sub>) pozorovaná u pacientů po transplantaci srdce s doporučenou klinickou dávkou 3 g denně.

Dva testy genotoxicity (test *in vitro* za využití myšího lymfomu a test *in vivo* za využití jader myší kostní dřeně) prokázaly schopnost mykofenolát-mofetilu způsobit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou být ve vztahu k farmakodynamickému mechanismu účinku látky, tj. inhibice syntézy nukleotidů v citlivých buňkách. Další *in vitro* testy pro určení možné genetické mutace neprokázaly genotoxickou aktivitu.

Mykofenolát-mofetil neměl žádný vliv na plodnost potkaních samců při perorálním podávání v dávkách do 20 mg/kg/den. Systémová expozice při této dávce představuje 2 - 3násobek klinické expozice při doporučené dávce 2 g denně u pacientů po transplantaci ledvin a 1,3 – 2násobek klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce. Ve studiích zkoumajících vliv na samičí fertilitu a reprodukci u potkanů perorálně podaná dávka 4,5 mg/kg/den způsobila malformaci plodu (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) v první generaci potomků bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje přibližně polovinu klinické expozice při doporučené dávce 2 g denně u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně třetinu klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce. Nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu nebo reprodukční parametry samic nebo následujících generací zvířat.

V teratologických studiích na potkanech a králících se vyskytly resorpce plodu a malformace u potkanů při dávkách 6 mg/kg/den (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalu) a u králíků při dávkách 90 mg/kg/den (včetně anomálií kardiovaskulárního a renálního systému jako jsou ektopie srdce, ektopie ledvin a diafragmatická a umbilikální hernie), bez příznaků mateřské toxicity. Systémová expozice při této dávce představuje zhruba polovinu nebo méně než polovinu klinické dávky při doporučené denní dávce 2 g u pacientů po transplantaci ledvin a přibližně třetinu klinické expozice při doporučené dávce 3 g denně u pacientů po transplantaci srdce (viz bod 4.6.)

Orgány, které byly především ovlivněny v toxikologických studiích s mykofenolát-mofetilem na potkanech, myších, psech a opicích byly hematopoetický a lymfatický systém. Ovlivnění těchto systémů bylo pozorováno při systémové expozici v dávkách ekvivalentních nebo nižších než je klinická expozice při doporučeném dávkování 2 g denně u příjemců renálního transplantátu. Účinky na gastrointestinální systém byly u psů pozorovány při systémové expozici ekvivalentní nebo nižší než je klinická expozice při doporučeném dávkování. Účinky na gastrointestinální a renální systém spojené s dehydratací byly pozorovány u opic při nejvyšších testovaných dávkách (hladina systémová expozice ekvivalentní nebo vyšší než hodnoty klinické expozice). Profil neklinické toxicity mykofenolát-mofetilu je ve shodě s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích u lidí, jejichž výsledky nyní představují relevantnější data o bezpečnosti pro lidskou populaci. (viz bod 4.8).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Povidon 40  
Magnesium-stearát  
Sodná sůl kroskarmelózy

#### Potah tablety

Hypromelóza (HPMC 2910)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol (PEG 400)  
Mastek  
Hlinitý lak indogokarmínu (E132)  
Černý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

### **6.3 Doba použitelnosti**



3 roky.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Průhledný PVC/PVdC/Al blistrech, velikost balení 50 nebo 150 nebo 50x1 tableta v jedné krabici. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/07/439/003 (50 tablet)  
EU/1/07/439/004 (150 tablet)  
EU/1/07/439/005 (50x1 tableta)

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. února 2008  
Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2012

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13, H-4042 Debrecen  
Maďarsko

TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex, BN22 9AG  
Velká Británie

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier, 89107 Sens  
Francie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí ve spolupráci s národní autoritou odsouhlasit obsah a formát edukačního programu a navazujícího dotazníku týkajícího se těhotenství, včetně způsobu zveřejnění, metod distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační program je zaveden s cílem zajistit, aby si lékaři a pacienti byli vědomi rizika teratogenity a mutagenity, nutnosti provedení těhotenských testů před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate

mofetil Teva, požadavků na antikoncepci jak u pacientů mužů, tak žen, a co je třeba učinit v případě, že dojde k otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, že v každém členském státě, kde je přípravek Mycophenolate mofetil Teva dostupný na trhu, všichni lékaři a pacienti, u kterých je předpoklad předepsání, vydání nebo užívání přípravku Mycophenolate mofetil Teva, obdrží následující balíček edukačních materiálů:

- Edukační materiál pro lékaře
- Informační balíček pro pacienta

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příručku pro lékaře

Informační balíček pro pacienta má obsahovat

- Příbalovou informaci
- Příručku pro pacienta

Edukační materiály musí být implementovány v průběhu 4 měsíců po skončení této procedury a musí obsahovat následující klíčové součásti:

Musí být poskytnuty zvlášť materiály pro lékaře a zvlášť pro pacienty. Text určený pacientům musí být odpovídajícím způsobem rozdělen na text pro muže a pro ženy. V těchto příručkách musí být zahrnuty následující oblasti:

- Úvodní část každé příručky bude čtenáře informovat, že účelem příručky je informovat o nutnosti zabránit expozici plodu a minimalizaci rizika vrozených vad a potratu, která jsou spojena s mykofenolát-mofetilem. Bude vysvětleno, že ačkoliv text této příručky je velmi důležitý, neposkytuje úplné informace o mykofenolát-mofetilu a že SPC (lékaři) a příbalová informace (pacienti), které jsou poskytovány s lékem, musí být také velmi pečlivě přečteny.
- Základní informace o teratogenitě a mutagenitě mykofenolát-mofetilu u lidí. Tento bod poskytne důležité základní informace týkající se teratogenity a mutagenity mykofenolát-mofetilu. Poskytne detaily o podstatě a rozsahu rizika v souladu s informacemi uvedenými v SPC. Informace uvedené v tomto bodě umožní správné porozumění riziku a zdůvodní nutnost opatření k prevenci početí. V edukačním materiálu musí být také zmíněno, že pacienti nesmí poskytnout lék žádné další osobě.
- Poradenství pacientů: Tento bod zdůrazní význam průběžného dialogu mezi pacientem a lékařem o rizicích těhotenství spojených s mykofenolát-mofetilem a o relevantní strategii k minimalizaci rizika, včetně alternativních výběrů léčby, pokud to bude nutné. Bude zdůrazněna nezbytnost těhotenství plánovat.
- Nezbytnost zabránit expozici plodu: Požadavky na antikoncepci u pacientů v reprodukčním věku před, v průběhu a po ukončení léčby mykofenolát-mofetilem. Budou vysvětleny požadavky na antikoncepci u sexuálně aktivních pacientů – mužů (včetně mužů po vazektomii) a pacientek ve fertilním věku. Bude zřetelně uvedena nutnost antikoncepce před, v průběhu a po ukončení léčby mykofenolát-mofetilem, včetně podrobností o době, po kterou je třeba antikoncepci užívat po skončení léčby.

Kromě toho text vztahující se k ženám musí vysvětlit požadavky týkající se těhotenských testů před a v průběhu léčby mykofenolát-mofetilem; včetně doporučení na provedení dvou těhotenských testů s negativním výsledkem před zahájením léčby a významu včasného provedení těchto testů. Bude také vysvětlena následná potřeba dalších těhotenských testů během léčby.

Doporučení, že pacienti nesmí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Navíc, muži nesmí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

Doporučení týkající se opatření v případě otěhotnění nebo podezření na otěhotnění v průběhu léčby mykofenolát-mofetilem nebo krátce po jejím ukončení. Pacienti budou informováni, že nemají sami ukončit užívání mykofenolát-mofetilu, ale musí ihned kontaktovat svého lékaře. Bude vysvětleno, že na základě individuálního rozhovoru mezi ošetřujícím lékařem a pacientem a posouzením poměru rizik a přínosu léčby případ od případu, budou přijata odpovídající opatření.

Kromě toho bude s národní autoritou odsouhlasen text těhotenského dotazníku, včetně detailů o expozici v průběhu těhotenství, zahrnujících údaje o času a dávce; délce léčby, před a v průběhu těhotenství; současně podávaných lécích; známých rizicích teratogenity a podrobné údaje o vrozených malformacích. Tento dotazník bude implementován v průběhu 4 měsíců po skončení této procedury.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg tvrdé tobolky  
Mycophenolatium mofetilii

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje 250 mg mykofenolát-mofetilu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 tobolek  
300 tobolek  
100x1 tobolka

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S tobolekami přípravku Mycophenolate mofetil Teva zacházejte opatrně.  
Tobolky neotvírejte a nedrťte. Prášek, který je uvnitř, nesmí být vdechnut a nesmí přijít do kontaktu s Vaší pokožkou.

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/439/001 (100 tobolek)  
EU/1/07/439/002 (300 tobolek)  
EU/1/07/439/006 (100x1 tobolka)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg tobolky

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg tvrdé tobolky  
Mycophenolatium mofetilii

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot:

**5. JINÉ**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg potahované tablety  
Mycophenolatium mofetilii

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg mykofenolát-mofetilu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

50 potahovaných tablet  
150 potahovaných tablet  
50x1 potahovaná tableta

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

S potahovanými tabletami přípravku Mycophenolate mofetil Teva zacházejte opatrně. Tablety nedrťte.

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/07/439/003 (50 tablet)  
EU/1/07/439/004 (150 tablet)  
EU/1/07/439/005 (50x1 tableta)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg potahované tablety

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg potahované tablety  
Mycophenolatium mofetilii

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva B.V.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Mycophenolate mofetil Teva 250 mg tvrdé tobolky** Mycophenolatum mofetilii

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Mycophenolate mofetil Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Mycophenolate mofetil Teva užívat
3. Jak se Mycophenolate mofetil Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Mycophenolate mofetil Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Mycophenolate mofetil Teva a k čemu se používá**

Mycophenolate mofetil Teva je lék užívaný k potlačení imunity.

Léčivá látka tohoto přípravku se nazývá mykofenolát-mofetil.

Mycophenolate mofetil Teva se užívá k zábraně odloučení transplantovaných ledvin, transplantovaného srdce nebo transplantovaných jater. Užívá se společně s jinými léky s podobnou funkcí (např. cyklosporin nebo kortikosteroidy).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Mycophenolate mofetil Teva užívat**

##### **UPOZORNĚNÍ**

Mykofenolát-mofetil způsobuje vrozené vady a smrt plodu. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započatím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce.

Váš lékař Vás bude informovat a poskytne Vám písemnou informaci týkající se především účinků mykofenolát-mofetilu na nenarozené děti. Přečtěte si informaci pečlivě a řiďte se instrukcemi. Pokud těmto instrukcím zcela nerozumíte, prosím, požádejte svého lékaře znovu o vysvětlení před tím, než začnete mykofenolát užívat. Přečtěte si také další informace v tomto bodě uvedené pod nadpisy „Upozornění a opatření“ a „Těhotenství, antikoncepce a kojení“.

##### **Neužívejte Mycophenolate mofetil Teva**

- pokud jste alergický(á) (přecitlivělý(á) na mykofenolát-mofetil, mykofenolovou kyselinu nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste žena, která může otěhotnět a nebyl u Vás proveden negativní těhotenský test před prvním předepsáním léku, neboť mykofenolát-mofetil způsobuje vrozené vady a potrat.
- pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná.
- pokud neužíváte účinnou antikoncepci (viz Těhotenství, antikoncepce a kojení).
- pokud kojíte.

## **Upozornění a opatření**

Promluvte si ihned se svým lékařem:

- pokud se u Vás objeví příznaky infekce (např. horečka, bolest v krku) nebo dojde ke vzniku nečekaných modřin a/nebo krvácení.
- pokud máte nebo jste někdy měl/a jakékoliv problémy se zažívacím systémem, např. žaludeční vředy.
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte během užívání přípravku Mycophenolate mofetil Teva.

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva snižuje obranné mechanismy Vašeho organismu. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Měl(a) byste proto omezovat působení slunečního a ultrafialového (UV) záření na Vaši kůži nošením vhodného ochranného oděvu a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

V průběhu léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby nesmíte darovat krev. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva a po dobu nejméně 90 dnů po ukončení léčby.

## **Děti a dospívající**

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se používá u dětí a dospívajících (ve věku od 2 do 18 let) k zábraně odloučení transplantované ledviny.

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se nemá používat u dětí a dospívajících (ve věku od 2 do 18 let) po transplantaci srdce nebo jater.

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se nemá používat u dětí do 2 let.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

Prosím informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Pokud odpovíte "ano" na jakoukoli z následujících otázek, informujte o tom Vašeho lékaře před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva:

- Užíváte jakýkoliv lék, který obsahuje azathioprin nebo jinou imunosupresivní látku (které jsou někdy podávány pacientům po transplantaci), cholestyramin (užívá se ke snížení vysokých hladin cholesterolu v krvi), rifampicin (antibiotikum), antacida nebo inhibitory protonové pumpy – užívané při překyselení žaludku, jako je porucha trávení, látky, které váží fosfáty (používané u pacientů s chronickým selháním ledvin, aby se snížilo vstřebávání fosfátů) nebo jiné léky (včetně těch, které nejsou na lékařský předpis), o kterých by Váš ošetřující lékař nevěděl?
- Máte být očkovan (živou vakcínou)? Ošetřující lékař Vám poradí, co je pro Vás vhodné.

## **Těhotenství, antikoncepce a kojení**

### **Antikoncepce u žen, které užívají přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte vždy při užívání přípravku Mycophenolate mofetil Teva používat dvě účinné metody antikoncepce. To znamená:

- před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva
- během celé léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva
- po dobu 6 týdnů po ukončení léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva.

O nejvhodnější antikoncepci se poraďte se svým lékařem. Ta bude záležet na Vaší individuální situaci.

**Kontaktujte svého lékaře ihned jak je to možné, pokud se domníváte, že došlo k selhání antikoncepce nebo jste si zapomněla vzít antikoncepční pilulku.**

Jste žena, která není schopna otěhotnět, pokud pro Vás platí některá z následujících skutečností:

- jste již po menopauze, tzn. je Vám alespoň 50 let a poslední menstruaci jste měla před více než jedním rokem (pokud Vám menstruace skončila, protože jste byla léčena z důvodu nádorového onemocnění, je zde stále možnost, že můžete otěhotnět)



- byly Vám odstraněny vejcovody a oba vaječníky (oboustranné odnětí vejcovodů a vaječníků)
- byla Vám chirurgicky odstraněna děloha (hysterektomie)
- Vaše vaječníky již nefungují (předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem)
- narodila jste se s jedním z následujících vzácných stavů, které znemožňují otěhotnění: genotyp XY, Turnerův syndrom nebo vrozené nevyvinutí dělohy
- jste dítě nebo dospívající dívka, která zatím nemá menstruaci.

### **Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

V průběhu léčby a 90 dní po ukončení léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva musíte vždy používat kondomy.

Pokud plánujete mít dítě, Váš lékař si s Vámi promluví o rizicích a alternativní léčbě, kterou můžete užívat k prevenci odmítnutí Vašeho transplantovaného orgánu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o doporučení dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař Vás bude informovat o rizicích v případě otěhotnění a o alternativních lécích, které můžete užívat k prevenci odmítnutí orgánu, který Vám byl transplantován, pokud:

- Plánujete otěhotnět.
- Nedošlo u Vás k menstruaci nebo máte neobvyklé menstruační krvácení nebo předpokládáte, že jste těhotná.
- Měla jste intimní styk bez užití účinných způsobů antikoncepce.

Pokud otěhotníte v průběhu léčby mykofenolátem, musíte okamžitě informovat Vašeho lékaře.

Nicméně nadále užívejte přípravek Mycophenolate mofetil Teva až do doby návštěvy lékaře.

### *Těhotenství*

Mykofenolát způsobuje velmi časté potraty (50 %) a závažné vrozené vady (23-27 %) u nenarozeného dítěte. Vrozené vady, které byly hlášeny, zahrnovaly anomálie uší, očí, obličeje (rozštěp rtu/patra), vývoje prstů, srdce, jícnu (trubice spojující krk se žaludkem), ledvin a nervového systému (např. spina bifida (kdy nedojde ke správnému vývoji kostí páteře)). Vaše dítě může být zasaženo jedním nebo více z těchto poškození.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započítím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce. Váš lékař může vyžadovat více než jeden test před započítím léčby, aby se ujistil, že nejste těhotná.

### *Kojení*

Pokud kojíte, neužívejte přípravek Mycophenolate mofetil Teva. To je proto, že malé množství léku může procházet do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebylo prokázáno, že by Mycophenolate mofetil Teva ovlivňoval Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se Mycophenolate mofetil Teva užívá**

Vždy užívejte Mycophenolate mofetil Teva přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vaše léčba bude zahájena a sledována lékařem, který je specialistou na transplantace.

Obvyklý způsob jak užívat přípravek Mycophenolate mofetil Teva je následující:

### **Dávkování po transplantaci ledvin**

#### Dospělí

První dávka bude podána do 72 hodin po transplantaci. Doporučená celková denní dávka je 8 tobolek (2 g léčivé látky) rozděleně do dvou denních dávek. To znamená užít 4 tobolky ráno a 4 tobolky večer.

#### Děti a dospívající (od 2 do 18 let)

Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte. Váš lékař rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě velikosti povrchu těla (výšky a váhy). Doporučená dávka je 600 mg/m<sup>2</sup> užívaná dvakrát denně.

#### **Dávkování po transplantaci srdce**

##### Dospělí

První dávka bude podána do pěti dnů po transplantaci srdce.

Doporučená denní dávka je 12 tobolek (3 g léčivé látky) rozděleně do dvou denních dávek. To znamená, že se užívá 6 tobolek ráno a 6 tobolek večer.

#### **Dávkování po transplantaci jater**

##### Dospělí

První dávka přípravku Mycophenolate mofetil Teva Vám bude podána nejdříve 4 dny po transplantaci a to teprve tehdy až budete schopen(a) lék polknout. Doporučená denní dávka je 12 tobolek (3 g léčivé látky) rozděleně do dvou denních dávek. To znamená, že se užívá 6 tobolek ráno a 6 tobolek večer.

#### **Způsob a cesta podání**

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Můžete je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tobolky neotvírejte a nedrťte a neužívejte porušené nebo otevřené tobolky. Vyvarujte se kontaktu s práškem, který se vysypal z porušené tobolky. Pokud se nějaká tobolka náhodně otevře, smyjte prášek z pokožky vodou a mýdlem. Pokud se Vám prášek dostane do úst nebo do oka, vypláchněte ho dostatečným množstvím čisté vody.

Léčba bude pokračovat tak dlouho, dokud bude nutné snížení Vaší imunitní odpovědi k zabránění odloučení transplantovaného orgánu.

#### **Jestliže jste užil/a více tobolek přípravku Mycophenolate mofetil Teva, než jste měl/a**

Je důležité neužívat příliš mnoho tobolek. Pokud jste užil/a více tobolek, nežli je Vaše obvyklá dávka nebo pokud se domníváte, že nějakou tobolku polklo dítě, porad'te se s lékařem nebo navštivte nejbližší pohotovost.

#### **Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek, užijte jej, jakmile si vzpomenete a pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal/a užívat přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

Nepřestávejte užívat přípravek Mycophenolate mofetil Teva, protože se cítíte lépe. Je důležité užívat lék tak dlouho, jak Vám předepsal lékař. Ukončení léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva může zvýšit nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu. Bez doporučení lékaře nepřerušujte léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

*Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)*

- Průjem, zvracení, nevolnost
- Pokles normálního množství různých krevních buňek, který může způsobit zvýšené riziko infekcí, vznik modřin, krvácení, dušnost a slabost
- Bakteriální, houbové a virové infekce trávicího a močového ústrojí, opar na rtech a pásový opar

*Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)*

- Změny hodnot různých laboratorních vyšetření, včetně vzestupu jaterních enzymů, parametrů funkce ledvin jako kreatinin, hladin draslíku, krevního cukru, krevních lipidů (tuků), cholesterolu, fosfátů, hořčíku, vápníku a kyseliny močové
- Potíže s ledvinami s vzestupem hladin močoviny
- Poruchy trávicího ústrojí jako zácpa, nechutenství, plynatost, říhání, otoky dásní, zánět dutiny ústní, jícnu, žaludku, střeva, jater nebo slinivky břišní a krvácení z trávicího ústrojí
- Křeče, včetně zvýšeného napětí svalstva, třes nebo svalová slabost, bolesti kloubů
- Nespavost, závratě a bolesti hlavy, zvonění v uších, znecitlivění, změny chuťových vjemů, ztráta chuti k jídlu, ztráta hmotnosti
- Záněty a infekce dýchacího a trávicího ústrojí, bolest v krku, záněty vedlejších nosních dutin, rýma a svědění nosu
- Rakovina kůže a nerakovinný růst kůže a houbové infekce kůže a pochvy
- Změny krevního tlaku, zrychlený srdeční tep, rozšíření cév
- Zadržování tekutin v těle, horečka, vnitřní neklid, letargie a slabost
- Zánět jater, zežloutnutí pokožky a očního bělma

*Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)*

- Rychlé množení lymfatické tkáně, včetně zhoubných nádorů
- Zánět nebo infekce srdce nebo srdečních chlopní a obalů kryjících mozek a míchu (meningitida)

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Reakce z přecitlivělosti (alergické reakce)
- Dušnost, kašel, které mohou být způsobeny bronchiectázií (abnormální rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás rozvine trvalý kašel nebo dušnost.

Nepřestávejte však užívat lék dříve, než to proberete s ošetřujícím lékařem.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Mycophenolate mofetil Teva uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Mycophenolate mofetil Teva obsahuje

- Léčivou látkou je mykofenolát-mofetil.  
Jedna tobolka obsahuje 250 mg mykofenolát-mofetilu.
- Pomocnými látkami jsou:

#### Obsah tobolky

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Povidon 40

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát

#### Tobolka

##### *Víčko*

indigokarmín (E132)

oxid titaničitý (E 171)

želatina

##### *Tělo*

Červený oxid železitý (E172)

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

Černý inkoust obsahuje: šelak, černý oxid železitý (E172), propylenglykol a hydroxid draselný.

### Jak Mycophenolate mofetil Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky

Tělo tobolky: karamelové neprůhledné s černě vytištěným číslem "250".

Víčko tobolky: světle modré, neprůhledné s černě vytištěným písmenem "M".

Mycophenolate mofetil 250 mg tvrdé tobolky je balen v PVC/PVdC/Al blistrech a obsahuje v jednom balení 100 nebo 300 nebo 100x1 tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

#### Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nizozemsko

#### Výrobci

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út, 13, H-4042 Debrecen

Maďarsko

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG Velká Británie

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemsko

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Телефон: +359 2 489 95 82

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o  
Telephone: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti  
esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Telephone: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Telephone: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Telephone: +370 5 266 02 03

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 1 288 6400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321 740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 (0) 1 970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o  
Telephone: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Telephone: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Telephone: +4021 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Telephone: +353 (0)51 321 740

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 5890 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Telephone: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Telephone: +46 (0) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Telephone: +44 1977628500

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Mycophenolate mofetil Teva 500 mg potahované tablety** Mycophenolatum mofetilii

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je Mycophenolate mofetil Teva a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Mycophenolate mofetil Teva užívat
3. Jak se Mycophenolate mofetil Teva užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Mycophenolate mofetil Teva uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je Mycophenolate mofetil Teva a k čemu se používá**

Mycophenolate mofetil Teva je lék užívaný k potlačení imunity.

Léčivá látka tohoto přípravku se nazývá mykofenolát-mofetil.

Mycophenolate mofetil Teva se užívá k zábraně odloučení transplantovaných ledvin, transplantovaného srdce nebo transplantovaných jater. Užívá se společně s jinými léky s podobnou funkcí (např. cyklosporin nebo kortikosteroidy).

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Mycophenolate mofetil Teva užívat**

##### **UPOZORNĚNÍ**

Mykofenolát-mofetil způsobuje vrozené vady a smrt plodu. Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započatím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce.

Váš lékař Vás bude informovat a poskytne Vám písemnou informaci týkající se především účinků mykofenolát-mofetilu na nenarozené děti. Přečtěte si informaci pečlivě a řiďte se instrukcemi. Pokud těmto instrukcím zcela nerozumíte, prosím, požádejte svého lékaře znovu o vysvětlení před tím, než začnete mykofenolát užívat. Přečtěte si také další informace v tomto bodě uvedené pod nadpisy „Upozornění a opatření“ a „Těhotenství, antikoncepce a kojení“.

##### **Neužívejte Mycophenolate mofetil Teva**

- pokud jste alergický(á) (přecitlivělý(á)) na mykofenolát-mofetil, mykofenolovou kyselinu nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste žena, která může otěhotnět a nebyl u Vás proveden negativní těhotenský test před prvním předepsáním léku, neboť mykofenolát-mofetil způsobuje vrozené vady a potrat.
- pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět nebo se domníváte, že můžete být těhotná.
- pokud neužíváte účinnou antikoncepci (viz Těhotenství, antikoncepce a kojení).
- pokud kojíte.

## **Upozornění a opatření**

Promluvte si ihned se svým lékařem:

- pokud se u Vás objeví příznaky infekce (např. horečka, bolest v krku) nebo dojde ke vzniku nečekaných modřin a/nebo krvácení.
- pokud máte nebo jste někdy měl/a jakékoliv problémy se zažívacím systémem, např. žaludeční vředy.
- pokud plánujete těhotenství nebo pokud otěhotníte během užívání přípravku Mycophenolate mofetil Teva.

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva snižuje obranné mechanismy Vašeho organismu. Důsledkem je zvýšené nebezpečí vzniku rakoviny kůže. Měl(a) byste proto omezovat působení slunečního a ultrafialového (UV) záření na Vaši kůži nošením vhodného ochranného oděvu a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

V průběhu léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby nesmíte darovat krev. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva a po dobu nejméně 90 dnů po ukončení léčby.

## **Děti a dospívající**

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se používá u dětí a dospívajících (ve věku od 2 do 18 let) k zábraně odloučení transplantované ledviny.

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se nemá používat u dětí a dospívajících (ve věku od 2 do 18 let) po transplantaci srdce nebo jater.

Přípravek Mycophenolate mofetil Teva se nemá používat u dětí do 2 let.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

Prosím informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Pokud odpovíte "ano" na jakoukoli z následujících otázek, informujte o tom Vašeho lékaře před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva:

- Užíváte jakýkoliv lék, který obsahuje azathioprin nebo jinou imunosupresivní látku (které jsou někdy podávány pacientům po transplantaci), cholestyramin (užívá se ke snížení vysokých hladin cholesterolu v krvi), rifampicin (antibiotikum), antacida nebo inhibitory protonové pumpy – užívané při překyselení žaludku, jako je porucha trávení, látky, které váží fosfáty (používané u pacientů s chronickým selháním ledvin, aby se snížilo vstřebávání fosfátů) nebo jiné léky (včetně těch, které nejsou na lékařský předpis), o kterých by Váš ošetřující lékař nevěděl?
- Máte být očkovan (živou vakcínou)? Ošetřující lékař Vám poradí, co je pro Vás vhodné

## **Těhotenství, antikoncepce a kojení**

### **Antikoncepce u žen, které užívají přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte vždy při užívání přípravku Mycophenolate mofetil Teva používat dvě účinné metody antikoncepce. To znamená:

- před zahájením léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva
- během celé léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva
- po dobu 6 týdnů po ukončení léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva.

O nejvhodnější antikoncepci se poradte se svým lékařem. Ta bude záležet na Vaší individuální situaci.

**Kontaktujte svého lékaře ihned jak je to možné, pokud se domníváte, že došlo k selhání antikoncepce nebo jste si zapomněla vzít antikoncepční pilulku.**



Jste žena, která není schopna otěhotnět, pokud pro Vás platí některá z následujících skutečností:

- jste již po menopauze, tzn. je Vám alespoň 50 let a poslední menstruaci jste měla před více než jedním rokem (pokud Vám menstruace skončila, protože jste byla léčena z důvodu nádorového onemocnění, je zde stále možnost, že můžete otěhotnět)
- byly Vám odstraněny vejcovody a oba vaječníky (oboustranné odnětí vejcovodů a vaječníků)
- byla Vám chirurgicky odstraněna děloha (hysterektomie)
- Vaše vaječníky již nefungují (předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem)
- narodila jste se s jedním z následujících vzácných stavů, které znemožňují otěhotnění: genotyp XY, Turnerův syndrom nebo vrozené nevyvinutí dělohy
- jste dítě nebo dospívající dívka, která zatím nemá menstruaci.

### **Antikoncepce u mužů, kteří užívají přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

V průběhu léčby a 90 dní po ukončení léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva musíte vždy používat kondomy. Pokud plánujete mít dítě, Váš lékař si s Vámi promluví o rizicích a alternativní léčbě, kterou můžete užívat k prevenci odmítnutí Vašeho transplantovaného orgánu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, požádejte svého lékaře nebo lékárníka o doporučení dříve, než začnete tento přípravek užívat. Váš lékař Vás bude informovat o rizicích v případě otěhotnění a o alternativních lécích, které můžete užívat k prevenci odmítnutí orgánu, který Vám byl transplantován, pokud:

- Plánujete otěhotnět.
- Nedošlo u Vás k menstruaci nebo máte neobvyklé menstruační krvácení nebo předpokládáte, že jste těhotná.
- Měla jste intimní styk bez užití účinných způsobů antikoncepce.

Pokud otěhotníte v průběhu léčby mykofenolátem, musíte okamžitě informovat Vašeho lékaře.

Nicméně nadále užívejte přípravek Mycophenolate mofetil Teva až do doby návštěvy lékaře.

### *Těhotenství*

Mykofenolát způsobuje velmi časté potraty (50 %) a závažné vrozené vady (23-27 %) u nenarozeného dítěte. Vrozené vady, které byly hlášeny, zahrnovaly anomálie uší, očí, obličeje (rozštěp rtu/patra), vývoje prstů, srdce, jícnu (trubice spojující krk se žaludkem), ledvin a nervového systému (např. spina bifida (kdy nedojde ke správnému vývoji kostí páteře)). Vaše dítě může být zasaženo jedním nebo více z těchto poškození.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte mít negativní těhotenský test před započítím léčby a musíte dodržovat doporučení Vašeho lékaře týkající se antikoncepce. Váš lékař může vyžadovat více než jeden test před započítím léčby, aby se ujistil, že nejste těhotná.

### *Kojení*

Pokud kojíte, neužívejte přípravek Mycophenolate mofetil Teva. To je proto, že malé množství léku může procházet do mateřského mléka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Nebylo prokázáno, že by Mycophenolate mofetil Teva ovlivňoval Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

## **3. Jak se Mycophenolate mofetil Teva užívá**

Vždy užívejte Mycophenolate mofetil Teva přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Vaše léčba bude zahájena a sledována lékařem, který je specialistou na transplantace.

Obvyklý způsob užívání přípravku Mycophenolate mofetil Teva je následující:

## **Dávkování po transplantaci ledvin**

### Dospělí

První dávka bude podána do 72 hodin po transplantaci. Doporučená celková denní dávka je 4 tablety (2 g léčivé látky) rozděleně do dvou denních dávek. To znamená užít 2 tablety ráno a 2 tablety večer.

### Děti a dospívající (od 2 do 18 let)

Dávka přípravku bude odlišná v závislosti na velikosti dítěte. Váš lékař rozhodne o nejvhodnější výši dávky na základě velikosti povrchu těla (výšky a váhy). Doporučená dávka je 600 mg/m<sup>2</sup> užívaná dvakrát denně.

## **Dávkování po transplantaci srdce**

### Dospělí

První dávka bude podána do pěti dnů po transplantaci srdce.

Doporučená denní dávka je 6 tablet (3 g léčivé látky) rozděleně do dvou denních dávek. To znamená, že se užívá 3 tablety ráno a 3 tablety večer.

## **Dávkování po transplantaci jater**

### Dospělí

První dávka přípravku Mycophenolate mofetil Teva Vám bude podána nejdříve 4 dny po transplantaci a to teprve tehdy až budete schopen/a tablety polknout. Doporučená denní dávka je 6 tablet (3 g léčivé látky) rozděleně do dvou denních dávek. To znamená, že se užívá 3 tablety ráno a 3 tablety večer.

## **Způsob a cesta podání**

Tablety se polykají celé a zapíjejí se sklenicí vody. Můžete je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety nedělte ani nedrťte. Léčba bude pokračovat tak dlouho, dokud bude nutné snížení Vaší imunitní odpovědi k zabránění odloučení transplantovaného orgánu.

## **Jestliže jste užil/a více tablet přípravku Mycophenolate mofetil Teva, než jste měl/a**

Je důležité neužívat příliš mnoho tablet. Pokud jste užil/a více tablet, nežli je Vaše obvyklá dávka nebo pokud se domníváte, že nějakou tabletu polklo dítě, poraďte se s lékařem nebo navštivte nejbližší pohotovost.

## **Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

Jestliže jste zapomněl/a užít přípravek, užijte jej, jakmile si vzpomenete a pak pokračujte v užívání dalších dávek v obvyklém čase. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil/a vynechanou dávku.

## **Jestliže jste přestal/a užívat přípravek Mycophenolate mofetil Teva**

Nepřestávejte užívat přípravek Mycophenolate mofetil Teva, protože se cítíte lépe. Je důležité užívat lék tak dlouho, jak Vám předepsal lékař. Ukončení léčby přípravkem Mycophenolate mofetil Teva může zvýšit nebezpečí odloučení transplantovaného orgánu. Bez doporučení lékaře nepřerušujte léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

*Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)*

- Průjem, zvracení, nevolnost

- Pokles normálního množství různých krevních buňek, který může způsobit zvýšené riziko infekcí, vznik modřin, krvácení, dušnost a slabost
- Bakteriální, houbové a virové infekce trávicího a močového ústrojí, opar na rtech a pásový opar

*Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)*

- Změny hodnot různých laboratorních vyšetření, včetně vzestupu jaterních enzymů, parametrů funkce ledvin jako kreatinin, hladin draslíku, krevního cukru, krevních lipidů (tuků), cholesterolu, fosfátů, hořčíku, vápníku a kyseliny močové
- Potíže s ledvinami s vzestupem hladin močovin
- Poruchy trávicího ústrojí jako zácpa, nechutenství, plynatost, říhání, otoky dásní, zánět dutiny ústní, jícnu, žaludku, střeva, jater nebo slinivky břišní a krvácení z trávicího ústrojí
- Křeče, včetně zvýšeného napětí svalstva, třes nebo svalová slabost, bolesti kloubů
- Nespavost, závratě a bolesti hlavy, zvonění v uších, znecitlivění, změny chuťových vjemů, ztráta chuti k jídlu
- Záněty a infekce dýchacího a trávicího ústrojí, bolest v krku, záněty vedlejších nosních dutin, rýma a svědění nosu
- Rakovina kůže a nerakovinný růst kůže a houbové infekce kůže a pochvy
- Změny krevního tlaku, zrychlený srdeční tep, rozšíření cév
- Zadržování tekutin v těle, horečka, vnitřní neklid, letargie a slabost
- Zánět jater, zežloutnutí pokožky a očního bělma

*Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)*

- Rychlé množení lymfatické tkáně, včetně zhoubných nádorů
- Zánět nebo infekce srdce nebo srdečních chlopní a obalů kryjících mozek a míchu (meningitida)

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Reakce z přecitlivělosti (alergické reakce)
- Dušnost, kašel, které mohou být způsobeny bronchiectázií (abnormální rozšíření průdušek) nebo plicní fibrózou (zjizvení plic). Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás rozvine trvalý kašel nebo dušnost.

Nepřestávejte však užívat lék dříve, než to proberete s ošetřujícím lékařem.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Mycophenolate mofetil Teva uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Mycophenolate mofetil Teva obsahuje

- Léčivou látkou je mykofenolát-mofetil.  
Jedna tableta obsahuje 500 mg mykofenolát-mofetilu.

- Pomocnými látkami jsou:

#### Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Povidon 40

Magnesium-stearát

Sodná sůl kroskarmelózy

#### Potah tablety

Hypromelóza (HPMC 2910)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (PEG 400)

Mastek

Hlinitý lak indogokarmínu (E132)

Černý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

### Jak Mycophenolate mofetil Teva vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety

Světle nachová, oválná, potahovaná tableta označená "M500" na jedné straně a hladká na druhé straně.

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg potahované tablety je balen v PVC/PVdC/Al blistrech a obsahuje v jednom balení 50 nebo 150 nebo 50x1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

#### Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nizozemsko

#### Výrobci

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út, 13, H-4042 Debrecen

Maďarsko

TEVA UK Ltd

Brampton Road

Hampden Park

Eastbourne, East Sussex

BN22 9AG Velká Británie

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nizozemsko

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier  
89107 Sens  
France

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Телефон: +359 2 489 95 82

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o  
Telephone: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

Teva GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

Teva Eesti esindus UAB  
Sicor Biotech Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Telephone: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Telephone: +33 1 55 91 7800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Telephone: +353 (0)51 321 740

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Telephone: +370 5 266 02 03

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 1 288 6400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 51 321 740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 (0) 1 970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o  
Telephone: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Telephone: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Telephone: +4021 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 5890 390

**Ísland**

ratiopharm Oy  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

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

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

Sicor Biotech filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Telephone: +421 2 5726 7911

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Telephone: +46 (0) 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Telephone: +44 1977628500

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY}.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.