

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mycophenolic acid Accord 180 mg enterosolventní tablety  
Mycophenolic acid Accord 360 mg enterosolventní tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Mycophenolic acid Accord 180 mg enterosolventní tablety:

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 180 mg kyseliny mykofenolové (jako natrium-mykofenolát).  
Jedna tableta obsahuje 13,9 mg (0,61 mmol) sodíku.

Mycophenolic acid Accord 360 mg enterosolventní tablety:

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 360 mg kyseliny mykofenolové (jako natrium-mykofenolát).  
Jedna tableta obsahuje 27,9 mg (121 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

180 mg:

limetkově zelené, kulaté, bikonvexní enterosolventní tablety se zkosenými okraji, s černě vytištěným "M1" na jedné straně a hladké na straně druhé.

Poznámka: průměr tablety je  $10,80 \pm 0,2$  mm.

360 mg:

broskvové barvy, podlouhlé, bikonvexní enterosolventní tablety, s černě vytištěným "M2" na jedné straně a hladké na straně druhé.

Poznámka: délka a šířka tablety je  $17,50 \pm 0,2$  mm a  $10,35 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Mycophenolic acid Accord je indikován v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy k profylaxi akutní rejekce alogenního transplantátu ledviny u dospělých pacientů.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Mycophenolic acid Accord může být zahájena a vedena pouze lékařem specialistou na transplantaci orgánů.

Dávkování

Doporučená dávka je 720 mg dvakrát denně (denní dávka 1440 mg). Tato dávka natrium-mykofenolátu odpovídá 1 g mykofenolát-mofetilu podávanému dvakrát denně (denní dávka 2 g), přepočteno na obsah kyseliny mykofenolové (MPA).

Další informace o tom, jak korespondují terapeutické dávky natrium-mykofenolátu a mykofenolát-mofetilu, jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.2.

U *de novo* pacientů se má léčba přípravkem Mycophenolic acid Accord zahájit do 72 hodin po transplantaci.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### **Pediatrická populace**

Pro podporu bezpečnosti a účinnosti přípravku Mycophenolic acid Accord u dětí a dospívajících není dostatek údajů. Je dostupné omezené množství farmakokinetických údajů u dětských pacientů po transplantaci ledvin (viz bod 5.2).

##### **Starší pacienti**

Doporučená dávka pro starší pacienty je 720 mg dvakrát denně.

##### **Pacienti s poruchou funkce ledvin**

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantované ledviny po operaci není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) musejí být pečlivě sledováni a denní dávka přípravku Mycophenolic acid Accord nesmí překročit 1440 mg.

##### **Pacienti s poruchou funkce jater**

U pacientů po transplantaci ledviny s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

##### **Léčba v průběhu rejekční epizody**

Rejekce transplantované ledviny nepůsobí změny ve farmakokinetice mykofenolové kyseliny (MPA); úprava dávkování nebo přerušování léčby přípravkem Mycophenolic acid Accord není nezbytné.

#### Způsob podání

Mycophenolic acid Accord může být užíván buď s jídlem, nebo nalačno. Pacient si může vybrat, zda bude lék užívat s jídlem nebo nalačno, ale tento způsob musí stále dodržovat (viz bod 5.2).

Z důvodů zachování integrity enterosolventní potahové vrstvy nesmějí být tablety přípravku Mycophenolic acid Accord drceny. Pokud je nezbytné tablety přípravku Mycophenolic acid Accord drtit, je nutné zabránit vdechnutí prášku nebo jeho přímému kontaktu s kůží nebo sliznicí. Pokud k takovému kontaktu dojde, důkladně omyjte zasažená místa mýdlem a vodou a vypláchněte oči čistou vodou. Je to nezbytné kvůli teratogennímu účinku mykofenolátu.

### **4.3 Kontraindikace**

Mycophenolic acid Accord nesmí užívat pacienti s hypersenzitivitou na natrium-mykofenolát, kyselinu mykofenolovou, mofetil-mykofenolát nebo jakoukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Mycophenolic acid Accord nesmí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné metody antikoncepce.

Léčba přípravkem Mycophenolic acid Accord nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení těhotenského testu, aby se vyloučilo neúmyslné použití během těhotenství (viz bod 4.6).

Přípravek Mycophenolic acid Accord se nesmí podávat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).

Mycophenolic acid Accord nesmí užívat kojící ženy (viz bod 4.6).

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

Pacienti, kteří jsou léčeni kombinací imunosupresivních léků, včetně přípravku Mycophenolic acid Accord, jsou vystaveni zvýšenému riziku vývoje lymfomů a jiných malignit, především kožních forem (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika souvisí spíše s trváním a intenzitou imunosupresivní léčby než užíváním některého z těchto specifických léků. Obecnou radou k minimalizaci výskytu nádorů kůže je omezit expozici slunění a UV záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

Pacienti, kteří užívají přípravek Mycophenolic acid Accord, mají být informováni o tom, že musí neprodleně hlásit výskyt infekce, neočekávaných modřin, krvácení nebo jakýchkoli projevů útlumu kostní dřeně.

Pacienti léčení imunosupresivou, včetně přípravku Mycophenolic acid Accord, mají vyšší riziko rozvoje oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a způsobených prvoky), fatálních infekcí a sepse (viz bod 4.8.). Mezi oportunní infekce patří s BK virem spojená nefropatie a s JC virem spojená progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Tyto infekce jsou často spojeny s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo fatálním stavům, které by lékař měl brát v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy. Kyselina mykofenolová má cytostatický účinek na B- a T-lymfocyty, proto může dojít ke zhoršení závažnosti průběhu onemocnění covid-19 a má být zvážen vhodný klinický postup.

Objevily se zprávy o hypogamaglobulinemii spolu s opakovanými infekcemi u pacientů užívajících natrium-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivou. V některých z těchto případů má přecházení z derivátů MPA na alternativní imunosupresiva za následek vrácení hladin sérového IgG do normálu. Pacienti užívající natrium-mykofenolát, u kterých se vyvíjely opakující se infekce, mají mít hladiny imunoglobulinů měřené. V případě trvalé, klinicky relevantní hypogamaglobulinemie, by mělo být považováno za vhodné klinické opatření s ohledem na silné cytostatické účinky, které má mykofenolová kyselina na T- a B-lymfocyty.

Objevily se zprávy o bronchiektázii u pacientů, kteří dostávali natrium-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivou. V některých z těchto případů přecházení z derivátů MPA na další imunosupresiva mělo za následek zlepšení respiračních symptomů. Rizika bronchiektázie mohou být spojena s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Ojedinele byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti, u nichž se objevují trvalé plicní symptomy, jako je kašel a dušnost, byli vyšetřeni pro veškeré důkazy základního intersticiální plicní onemocnění.

Reaktivace hepatitidy B (HBV) nebo hepatitidy C (HCV) byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivou, včetně derivátů kyseliny mykofenolové (MPA) přípravku Mycophenolic acid Accord a mykofenolát mofetilu (MMF). Je doporučeno sledování infikovaných pacientů aktivní HBV nebo HCV infekce pro klinické a laboratorní příznaky.

Případy čisté aplazie červených krvinek (PRCA) byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni deriváty MPA (mykofenolát-mofetil a natrium-mykofenolát) v kombinaci s jinými imunosupresivou. Mechanismus PRCA indukovaný deriváty MPA není známý. PRCA může být vyřešena snížením

dávky nebo zastavením léčby. Změny v léčbě přípravkem Mycophenolic acid Accord mohou být provedeny pouze při příslušném dohledu nad příjemcem orgánu, tak aby bylo minimalizováno riziko rejekce transplantátu (viz bod. 4.8).

Pacienti, kteří jsou léčeni přípravkem Mycophenolic acid Accord, musejí být monitorováni pro možnost výskytu krevních poruch (např. neutropenie nebo anemie-viz bod 4.8), která může souviset s působením samotné kyseliny mykofenolové (MPA), souběžnou léčbou, virovými infekcemi nebo je její příčinou kombinace těchto stavů. U pacientů léčených přípravkem Mycophenolic acid Accord je nutné sledovat kompletní krevní obraz, první měsíc léčby jednou týdně, druhý a třetí měsíc léčby dvakrát měsíčně a dále během prvního roku jednou měsíčně. Výskyt krevních poruch (např. neutropenie s absolutním počtem neutrofilů  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  nebo anemie) může být důvodem k přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Mycophenolic acid Accord.

Pacienti by měli být také upozorněni, že během léčby MPA může být očkování méně účinné a že k očkování nesmí být použita živá, atenuovaná vakcína (viz bod 4.5).

Očkování proti chřipce může být neúčinné. Indikace očkování proti chřipce by měla odpovídat národním směrnicím o očkování chřipkovou vakcínou.

Vzhledem k tomu, že deriváty MPA mohou působit zvýšený výskyt zažívacích obtíží, včetně vzácných případů výskytu ulcerací v zažívacím traktu, krvácení až perforací, měl by být přípravek Mycophenolic acid Accord podáván pacientům s aktivním závažným onemocněním zažívacího traktu se zvýšenou opatrností.

Mycophenolic acid Accord se nedoporučuje podávat souběžně v kombinaci s azathioprinem, protože souběžné podávání těchto látek nebylo studováno.

Kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) a mykofenolát-mofetil nesmějí být bez uvážení zaměněny nebo nahrazeny, protože mají rozdílný farmakokinetický profil.

Mycophenolic acid Accord byl podáván v kombinaci s kortikosteroidy a cyklosporinem.

Jsou jen omezené zkušenosti s jeho souběžným užitím při indukční léčbě, např. s anti-T-lymfocytárním globulinem nebo basiliximabem. Účinnost a bezpečnost přípravku Mycophenolic acid Accord podávaného společně s dalšími imunosupresivy (např. takrolimem) nebyla studována.

Souběžné podávání přípravku Mycophenolic acid Accord s léky, které interferují s enterohepatální cirkulací, jako je např. kolestyramin nebo aktivní živočišné uhlí, může mít za následek snížení terapeutické expozice MPA v systémové cirkulaci a tím snížení účinnosti.

Mycophenolic acid Accord je inhibitor inosin monofosfát dehydrogenázy (IMPDH). Proto je nutné se vyvarovat jeho podávání pacientům se vzácnou dědičnou nedostatečností hypoxantin-guanin fosforibosyl-transferázy (HGPRT), např. u syndromů Lesch-Nyhan a Kelley-Seegmiller.

Pokud není výsledek těhotenského testu negativní, nesmí být léčba přípravkem Mycophenolic acid Accord zahájena. Před zahájením léčby přípravkem Mycophenolic acid Accord, v průběhu léčby a následujících 6 týdnů po skončení léčby musí být používána účinná antikoncepce (viz bod 4.6).

#### Teratogenní účinky

Kyselina mykofenolová je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45 až 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23 až 27 %) byly hlášeny po expozici mofetil-mykofenolátu během těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek Mycophenolic acid Accord kontraindikován v těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná vhodná alternativní léčba k prevenci rejekce

transplantovaného orgánu. Pacientky ve fertilním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem Mycophenolic acid Accord a musí být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se mají ujistit o tom, že ženy užívající mykofenolovou kyselinu rozumí riziku poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

#### Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k silným klinickým důkazům o vysokém riziku potratů a vrozených vad je třeba zabránit těhotenství během léčby. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem Mycophenolic acid Accord, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (bod 4.3), pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

#### Vzdělávací materiály

S cílem pomoci pacientům zabránit expozici plodu mykofenolové kyselině a poskytnutí dalších důležitých bezpečnostních informací, poskytne držitel rozhodnutí o registraci vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky. Tyto vzdělávací materiály zdůrazní upozornění o teratogenitě mykofenolové kyseliny, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před zahájením léčby a poučení o nutnosti provádění těhotenských testů. Úplné informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a podle potřeby mužským pacientům.

#### Další opatření

Pacienti nesmí darovat krev během léčby nebo po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolovou kyselinou. Muži nesmí darovat sperma během léčby nebo po dobu nejméně 90 dní po ukončení léčby kyselinou mykofenolovou.

#### Upozornění na pomocné látky

Jedna 180mg tableta přípravku Mycophenolic acid Accord obsahuje sodík  
Tento léčivý přípravek obsahuje 13,9 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 0,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Jedna 360mg tableta přípravku Mycophenolic acid Accord obsahuje sodík  
Tento léčivý přípravek obsahuje 27,9 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá 1,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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

Následující interakce byly popsány mezi MPA a jinými léčivými přípravky:

#### Aciklovir a ganciklovir

U pacientů, kteří dostávali Mycophenolic acid Accord a aciklovir nebo ganciklovir, nebyl potenciál myelosuprese studován. Při souběžném podávání acikloviru/gancikloviru společně s přípravkem Mycophenolic acid Accord je možné očekávat zvýšení hladin glukuronidu kyseliny mykofenolové (MPAG) a acikloviru/gancikloviru, pravděpodobně jako výsledek kompetice o vylučování tubulární sekrecí.

U pacientů s adekvátní funkcí ledvin není pravděpodobné, že by změny ve farmakokinetice MPAG měly klinický význam. Při zhoršení renálních funkcí existuje potenciální možnost zvýšení koncentrací

MPAG a acikloviru/gancikloviru v plazmě; je nutné sledovat doporučené dávkování pro aciklovir/ganciklovir a pečlivě monitorovat pacienta.

#### Gastroprotektivní látky

##### *Antacida s hydroxidy hořčíku a hliníku*

Při souběžné aplikaci přípravku Mycophenolic acid Accord s jednorázovou dávkou antacid obsahujících hydroxidy hořčíku a hliníku je pozorován pokles AUC MPA o 37 % a snížení maximální koncentrace  $C_{\max}$  MPA o 25 %. Antacida obsahující hořčík a hliník mohou být použita intermitentně k léčbě příležitostné dyspepsie. Z důvodu možnosti snížení expozice kyseliny mykofenolové, a tím snížení účinnosti, se však chronické denní užívání antacid s obsahem hořčíku a hliníku nedoporučuje.

##### *Inhibitory protonové pumpy*

U zdravých dobrovolníků nebyly zjištěny žádné změny farmakokinetiky MPA při souběžném podávání přípravku Mycophenolic acid Accord a pantoprazolu podávaného v dávce 40 mg dvakrát denně během čtyř předchozích dnů. O podávání dalších inhibitorů protonové pumpy ve vysokých dávkách nejsou dostupná žádná data.

#### Perorální antikoncepce

Studie interakce mezi mykofenolát-mofetilem (MMF) a perorální antikoncepcí nenaznačily žádné interakce. Vzhledem k danému metabolickému profilu MPA se neočekávají žádné interakce mezi přípravkem Mycophenolic acid Accord a perorální antikoncepcí.

#### Kolestyramin a léky, které váží žlučové kyseliny

Při souběžné aplikaci léků nebo léčebných postupů, které mohou vázat žlučové kyseliny, např. pryskyřice, které váží žlučové kyseliny nebo aktivní živočišné uhlí, je nutná zvýšená opatrnost, protože může dojít ke snížení expozice MPA a tím ke snížení účinnosti přípravku Mycophenolic acid Accord.

#### Cyklosporin

U stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin, při rovnovážném stavu přípravku Mycophenolic acid Accord, nebyla farmakokinetika cyklosporinu ovlivněna. Je známo, že pokud je aplikován společně s mykofenolát-mofetilem, cyklosporin snižuje expozici MPA. Jestliže je cyklosporin podáván současně s přípravkem Mycophenolic acid Accord, může obdobně snižovat koncentraci MPA (přibližně o 20 %, extrapolováno z údajů mykofenolát-mofetilu), ale přesný rozsah tohoto snížení není znám, protože takováto interakce nebyla studována. Protože však studie účinnosti byly provedeny v kombinaci s cyklosporinem, tato interakce neovlivnila (neměnila) doporučené dávkování přípravku Mycophenolic acid Accord. V případě přerušení nebo vysazení cyklosporinu musí být dávka přípravku Mycophenolic acid Accord v závislosti na imunosupresivním režimu přehodnocena.

#### Takrolimus

V cross-over studii s kalcineurinem u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin byla měřena farmakokinetika přípravku Mycophenolic acid Accord v rovnovážném stavu jak při léčbě Neoralem, tak i při léčbě takrolimem. Při léčbě takrolimem byly střední hodnoty AUC pro MPA o 19 % vyšší než při léčbě Neoralem (90% CI: -3, +47), zatímco střední hodnoty AUC pro MPAG byly asi o 30 % nižší (90% CI: 16,42). Navíc variabilita AUC pro MPA mezi subjekty byla při přechodu z Neoralu na takrolimus dvojnásobná. Kliničtí lékaři si musejí tento vzrůst jak AUC pro MPA, tak i variability uvědomit a přizpůsobit dávkování přípravku Mycophenolic acid Accord klinické situaci. Je-li plánován přechod z jednoho kalcineurinového inhibitoru na druhý, je nutno provádět podrobné klinické monitorování.

#### Živé, atenuované vakcíny

Živé vakcíny nesmějí být podávány pacientům se zhoršenou imunitní odpovědí. Imunitní odpověď pacientů na ostatní vakcíny může být snížena.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Během užívání mykofenolátu je třeba zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem Mycophenolic acid Accord v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (bod 4.3), pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány.

### Těhotenství

Přípravek Mycophenolic acid Accord 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 těhotenství.

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

Před zahájením léčby přípravkem Mycophenolic acid Accord musí být u žen ve fertilním věku provedeny dva negativní těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml. Je doporučeno provést druhý test 8 -10 dní po prvním testování. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8 až 10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantačních orgánů), a proto musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8-10 dní později. Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny podle klinické potřeby (například poté, co bylo hlášeno jakékoliv selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou. Pacientky mají být poučeny, aby okamžitě konzultovaly se svým lékařem, pokud došlo k otěhotnění.

Kyselina mykofenolová je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Spontánní potraty byly hlášeny u 45 až 49 % těhotných žen vystavených kyselině mykofenolové, ve srovnání s hlášenou četností 12 až 33 % u pacientek po transplantaci solidních orgánů léčených jinými imunosupresivy, než je kyselina mykofenolová.
- Na základě literárních údajů k malformaci došlo v 23 až 27 % živě narozených dětí u žen vystavených kyselině mykofenolové v průběhu těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí v celkové populaci a přibližně 4 až 5 % živě narozených dětí u pacientek po transplantaci solidních orgánů léčených jinými imunosupresivy, než je kyselina mykofenolová).

Vrozené malformace, včetně hlášení vícečetných malformací, byly pozorovány po uvedení přípravku na trh u dětí pacientek vystavených v průběhu těhotenství přípravku Mycophenolic acid Accord v kombinaci s jinými imunosupresivy. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější ucho), atrezie zevního zvukovodu (střední ucho);
- malformace obličeje, jako je rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity;
- abnormality oka (např. kolobom);
- vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa;
- malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie);
- tracheozofageální malformace (např. atrezie jícnu);
- malformace nervového systému, jako je spina bifida;
- renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- mikroftalmie;

- vrozená cysta plexus chorioideus;
- ageneze septum pellucidum;
- ageneze čichového nervu.

Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

#### Muži

Omezené klinické důkazy nepoukazují na zvýšené riziko vrozených vad nebo potratu po expozici otce mofetil-mykofenolátu.

MPA je silný teratogen. Není známo, zda je MPA přítomen ve spermatu. Výpočty na základě údajů získaných na zvířatech ukazují, že maximální množství MPA, které by mohlo být potenciálně přeneseno na ženu, je tak nízké, že je nepravděpodobný jakýkoliv účinek. Ukázalo se, že mykofenolát je ve studiích se zvířaty genotoxický při koncentracích překračujících expozice u lidí během léčby pouze o malé rozpětí, takže riziko genotoxických účinků na spermatické buňky nemůže být zcela vyloučeno.

Doporučuje se proto následující opatření: sexuálně aktivní muži nebo jejich partnerky mají během léčby pacienta a po dobu 90 dní po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem užívat spolehlivou antikoncepci. Muži v reprodukčním věku mají být informováni kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem o možných rizicích při zplodění dítěte.

#### Kojení

Podle omezených údajů je kyselina mykofenolová vylučována do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků MPA na kojené dítě, je podávání přípravku Mycophenolic acid Accord kojícím ženám kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Fertilita

Nebyly provedeny studie s přípravkem Mycophenolic acid Accord zaměřené na hodnocení jeho vlivu na plodnost. Ve studii sledující samčí a samičí plodnost u potkanů nejsou účinky patrné až do dávky 40 mg/kg resp. 20 mg/kg (viz bod 5.3).

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

Mycophenolic acid Accord má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky se kryjí s nežádoucími účinky z klinických studií.

#### Malignity

Pacienti s imunosupresivní léčbou, kteří dostávají kombinace léků včetně MPA, jsou vystaveni zvýšenému riziku vývoje lymfomů a jiných malignit, především kůže (viz bod 4.4).

Lymfoproliferativní onemocnění nebo lymfomy se objevily u 2 (0,9 %) *de novo* pacientů a u 2 pacientů na udržovací léčbě (1,3 %), kteří užívali přípravek Mycophenolic acid Accord po dobu až 1 roku. Karcinomy kůže nemelanomového typu se objevily u 0,9 % *de novo* pacientů a u 1,8 % pacientů na udržovací léčbě užívajících přípravek Mycophenolic acid Accord po dobu až 1 roku; jiné typy malignit se vyskytly u 0,5 % *de novo* pacientů a u 0,6 % pacientů na udržovací léčbě.

#### Oportunní infekce

U všech pacientů po transplantaci je zvýšené riziko oportunních infekcí; riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejčastějšími oportunními infekcemi u *de novo* pacientů po transplantaci ledvin, kteří v kontrolovaných klinických studiích dostávali Mycophenolic acid Accord



společně s jinými imunosupresivy a byli sledováni po dobu jednoho roku, byly: cytomegalovirus (CMV), kandidóza a herpes simplex. Infekce CMV (sérolgie, virémie nebo onemocnění) byly hlášeny u 21,6 % u *de novo* transplantovaných pacientů a u 1,9 % pacientů při udržovací léčbě po transplantaci.

#### Starší pacienti

Starší pacienti mohou být obecně vystaveni zvýšenému riziku výskytu nežádoucích účinků způsobených imunosupresí.

#### Další nežádoucí účinky

Tabulka 1 obsahuje možné nebo pravděpodobné nežádoucí účinky hlášené z kontrolovaných klinických studií u pacientů po transplantaci ledvin, ve kterých byl Mycophenolic acid Accord podáván v denní dávce 1440 mg společně s cyklosporinem pro mikroemulzi a kortikosteroidy po dobu 12 měsíců. Tabulka je sestavena podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA.

Uvedené nežádoucí účinky jsou vyjádřeny podle frekvence výskytu následovně:

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

**Tabulka 1**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté:	virové, bakteriální a plísňové infekce
Časté:	infekce horních dýchacích cest, pneumonie
Méně časté:	infekce rány, sepse*, osteomyelitida*
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	
Méně časté:	kožní papilom*, bazocelulární karcinom*, Kaposiho sarkom*, lymfoproliferativní poruchy, skvamózní karcinom*
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté:	leukopenie
Časté:	anémie, trombocytopenie
Méně časté:	lymfopenie*, neutropenie*, lymfadenopatie*
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté:	hypokalcemie, hypokalemie, hyperurikemie
Časté:	hyperkalemie, hypomagnesemie
Méně časté:	anorexie, hyperlipidemie, diabetes mellitus*, hypercholesterolemie*, hypofosfatémie

<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Velmi časté:	anxieta
Méně časté:	abnormální sny*, klamné vnímání*, nespavost
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Časté:	závrat', bolest hlavy
Méně časté:	třes
<b>Poruchy oka</b>	
Méně časté:	zánět spojivek*, neostře vidění*
<b>Srdeční poruchy</b>	
Méně časté:	tachykardie, ventrikulární extrasystoly
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté:	hypertenze
Časté:	hypotenze
Méně časté:	lymfokéla*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Časté:	kašel, dyspnoe
Méně časté:	intersticiální plicní nemoc, překrvení plic*, sípot*, plicní edém
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté:	průjem
Časté:	distenze břicha, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, nadýmání, gastritida, nauzea, zvracení
Méně časté:	citlivost břicha na dotek, gastrointestinální krvácení, říhání, halitóza*, ileus*, vřed rtů*, ezofagitida*, subileus*, odbarvení jazyka*, sucho v ústech*, gastroezofageální reflux*, hyperplazie dásní*, pankreatitida, obstrukce vývodu příušní žlázy*, peptický vřed*, peritonitida*
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté:	abnormální hodnoty jaterních funkčních testů
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Časté:	akné, pruritus
Méně časté:	alopecie
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Velmi časté:	artralgie

Časté:	myalgie
Méně časté:	artritida*, bolest zad*, svalové křeče
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté:	zvýšení kreatininu v krvi
Méně časté:	hematurie*, renální tubulární nekróza*, uretrální striktura
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Méně časté:	impotence*
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté:	Asténie, únava, periferní edém, pyrexie
Méně časté	chřipce podobné onemocnění, otoky dolních končetin*, bolestivost, ztuhlost*, žízeň*, slabost*
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Méně časté	zhmožděnin *

\* příhoda byla hlášena pouze u jednoho pacienta z 372.

*Poznámka:* Pacienti po transplantaci ledvin byli léčeni denní dávkou přípravku Mycophenolic acid Accord 1440 mg po dobu jednoho roku. Profil výskytu nežádoucích účinků byl podobný u *de novo* transplantovaných pacientů jako pacientů na udržovací léčbě, ačkoli tendence incidence výskytu byla nižší u pacientů na udržovací terapii.

Nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh:

Poruchy krve a lymfatického systému: agranulocytóza

Poruchy imunitního systému: hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe)

Poruchy kůže a podkožní tkáně: vyrážka

Následující nežádoucí účinky jsou připisovány derivátům MPA jako účinky celé třídy (class effect):

Infekce a infestace:

Závažné, někdy život ohrožující infekce, včetně meningitidy, infekční endokarditidy, tuberkulózy a atypických mykobakteriálních infekcí. U pacientů léčených imunosupresivou, včetně přípravku Mycophenolic acid Accord, byly hlášeny případy s BK virem spojené neuropatie a případy s JC virem spojené progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.4).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Neutropenie, pancytopenie.

Případy čisté aplazie červených krvinek (PRCA) byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni deriváty MPA (viz bod 4.4).

Poruchy imunitního systému:

U pacientů užívajících Mycophenolic acid Accord v kombinaci s jinými imunosupresivami byla hlášena hypogamaglobulinémie.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

U pacientů užívajících natrium-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy byly hlášeny ojedinělé případy intersticiálního plicního onemocnění. V kombinaci s jinými imunosupresivy byly rovněž hlášeny případy bronchiektázie.

Ojedinělé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie byly pozorovány u pacientů léčených deriváty MPA. Tyto změny nejsou spojené s narušenou funkcí neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat „posun doleva“ v dozrávání neutrofilů při hematologických vyšetřeních, které mohou být mylně interpretovány jako příznak infekce u pacientů s imunosupresí, kterým byl podán Mycophenolic acid Accord.

#### Gastrointestinální poruchy:

kolitida, CMV gastritida, perforace střev, žaludeční a duodenální vředy.

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

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mykofenolátu, především v prvním trimestru (viz bod 4.6).

#### Vrozené vady:

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen vystavených mykofenolátu v kombinaci s dalšími imunosupresivy (viz bod 4.6).

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory *de novo* syntézy purinů s četností méně časté byl popsán v době po uvedení přípravku na trh jako paradoxní prozánětlivá reakce spojená s mofetil-mykofenolátem a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horečkou, artralgií, artritidou, bolestí svalů a zvýšenými zánětlivými markery. Případy z literatury ukázaly rychlé zlepšení po ukončení léčby.

#### 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 webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Byly hlášeny zprávy o záměrném nebo náhodném předávkování přípravkem Mycophenolic acid Accord, zatímco ne u všech pacientů byly zaznamenány související nežádoucí účinky.

V těch případech, kdy při předávkování byly hlášeny nežádoucí účinky, spadají tyto příhody do známého bezpečnostního profilu této třídy (zejména krevní dyskrázie, sepse) (viz body 4.4 a 4.8).

Ačkoli je možné k odstranění neaktivního metabolitu MPAG použít dialýzy, nedá se očekávat, že je možné odstranit klinicky významné množství aktivního podílu MPA. Je to především proto, že se

MPA silně váže na proteiny plazmy, z 97 %. Vzhledem k enterohepatální cirkulaci může být celkové působení MPA sníženo podáním sekvestrantů žlučových kyselin, jako je např. kolestyramin.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva  
ATC kód: L04AA06

MPA je silný selektivní nekompetitivní reverzibilní inhibitor inosin monofosfát dehydrogenázy, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Protože proliferace T- a B-lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů, zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou cestu syntézy purinových nukleosidů, má MPA silnější cytostatický účinek na lymfocyty než na jiné buňky.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Po perorálním podání je natrium-mykofenolát intenzivně absorbován ze zažívacího traktu. Při aplikaci potahovaných, enterosolventních tablet bylo maximální koncentrace MPA ( $t_{max}$ ) dosaženo za 1,5 až 2 hodiny po podání. Přibližně 10 % všech ranních farmakokinetických profilů vykazovalo opožděné dosažení  $t_{max}$ , někdy až o několik hodin, bez jakéhokoli očekávaného dopadu na 24 hodinovou/denní expozici MPA.

U stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin, u kterých byla imunosuprese vyvolána cyklosporinem, byla absorpce MPA ze zažívacího traktu 93% a celková biologická dostupnost byla 72%. Farmakokinetika přípravku Mycophenolic acid Accord je závislá na dávce a ve studovaném rozmezí dávek 180 až 2160 mg byla lineární.

Při srovnání se stavem nalačno nemá podání jednorázové dávky 720 mg přípravku Mycophenolic acid Accord s jídlem s vysokým obsahem tuku (55 g tuku, 1000 kalorií) žádný vliv na systémovou expozici MPA (AUC), což je nejrelevantnější farmakokinetický parametr odpovídající účinnosti. Byl však zaznamenán pokles maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) MPA o 33 %. Navíc byly  $t_{lag}$  a  $t_{max}$  opožděny v průměru o 3 až 5 hodin, u několika pacientů byl  $t_{max} > 15$  hodin. Vliv potravy na Mycophenolic acid Accord může mít za následek vzájemné překrývání absorpce z jednotlivých dávek. Tento efekt nebyl klinicky významný.

#### Distribuce

Distribuční objem byl při rovnovážném stavu pro MPA 50 litrů. Kyselina mykofenolová i její glukuronid se silně váží na proteiny plazmy (z 97 % resp. z 82 %). Pokud klesne počet vazebních proteinových míst, může koncentrace volné MPA stoupnout (uremie, jaterní selhání, hypoalbuminémie, současné užívání léků s vysokou vazebnou schopností na proteiny). U pacientů tak může stoupnout riziko výskytu nežádoucích účinků.

#### Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronid transferázou na fenolický glukuronid MPA, glukuronid kyseliny mykofenolové (MPAG). MPAG je převládajícím metabolitem MPA a je biologicky neaktivní. U stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin, u kterých je imunosuprese vyvolána cyklosporinem pro mikroemulzi, je přibližně 28 % perorální dávky přípravku Mycophenolic acid Accord metabolizováno na MPAG presystémovým metabolismem. Poločas vylučování MPAG je delší než MPA a je přibližně 16 hodin. Jeho clearance je 0,45 l/hod.

### Eliminace

Poločas vylučování MPA je 12 hodin a clearance je 8,6 l/hod. V nezměněné formě je močí vyloučeno zanedbatelné množství MPA (< 1%). Většina MPA je vyloučena sice močí, ale ve formě MPAG. U MPAG, který je vylučován žlučí do střev, dochází k dekonjugaci střevní flórou a MPA, která touto cestou vzniká, může být znovu absorbována. Přibližně za 6 až 8 hodin po podání přípravku Mycophenolic acid Accord je možné naměřit druhý vrchol koncentrace MPA v plazmě, ke kterému dochází reabsorpcí dekonjugované MPA. Existuje vysoká variabilita minimálních (trough) hladin MPA v závislosti na MPA přípravcích a vysoké ranní minimální hladiny ( $C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$ ) byly zjištěny u přibližně 2 % pacientů, kterým byl podáván Mycophenolic acid Accord. Nicméně, napříč studiemi vykazovala AUC v rovnovážném stavu (0-12 h), která je ukazatelem celkové expozice, menší variabilitu než variabilita  $C_{\text{through}}$ .

### Farmakokinetika u pacientů po transplantaci ledvin s imunosupresí vyvolanou cyklosporinem

V tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů pro MPA po podání přípravku Mycophenolic acid Accord. V časném období po transplantaci byly průměrné hodnoty MPA AUC a MPA  $C_{\text{max}}$  přibližně poloviční než ty, které byly naměřeny za 6 měsíců po transplantaci.

**Tabulka 2 Průměrné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrů pro MPA po perorálním podání přípravku Mycophenolic acid Accord pacientům po transplantaci ledvin s imunosupresí vyvolanou cyklosporinem**

<b>Dospělí</b> chronické opakované podání 720 mg 2x denně (Studie ERLB 301) N=48	<b>Dávka</b>	<b><math>t_{\text{max}}</math></b> [hod]	<b><math>C_{\text{max}}</math></b> [ $\mu\text{g/ml}$ ]	<b>AUC<sub>0-12</sub></b> [ $\mu\text{g} \times$ hod/ml]
14 dnů po transplantaci	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 měsíce po transplantaci	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 měsíců po transplantaci	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
<b>Dospělí</b> Chronické opakované podání 720 g 2x denně, 18 měsíců po transplantaci (Studie ERLB 302) N=18	<b>Dávka</b>	<b><math>t_{\text{max}}</math></b> [hod]	<b><math>C_{\text{max}}</math></b> [ $\mu\text{g/ml}$ ]	<b>AUC<sub>0-12</sub></b> [ $\mu\text{g} \times$ hod/ml]
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
<b>Děti</b> Jednorázové podání 450 mg/m <sup>2</sup> (Studie ERL 0106) N=16	<b>Dávka</b>	<b><math>t_{\text{max}}</math></b> [hod]	<b><math>C_{\text{max}}</math></b> [ $\mu\text{g/ml}$ ]	<b>AUC<sub>0-nek</sub></b> [ $\mu\text{g} \times$ hod/ml]
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* průměrná hodnota

### Porucha funkce ledvin

V rozmezí normálních až chybějících funkcí ledvin nebyla farmakokinetika MPA výrazně změněna, avšak expozice MPAG stoupá s poklesem funkce ledvin; při anurii byla expozice MPAG přibližně 8krát vyšší. Clearance MPA ani MPAG nebyla ovlivněna hemodialýzou. Při selhání ledvin může být hladina volné MPA významně zvýšena. Tento stav může být způsoben poklesem vazebných míst pro MPA na proteinech plazmy vyvolaným vysokou koncentrací urey v krvi.

### Porucha funkce jater

U dobrovolníků s alkoholickou cirhózou jater nebyl glukuronizační proces MPA v játrech s postižením jaterního parenchymu téměř ovlivněn. Ovlivnění těchto procesů v játrech je pravděpodobně závislé na charakteru jaterního postižení. Pokud je však především postižen biliární systém, jako je primární biliární cirhóza, může být efekt odlišný.

### Pediatrická populace a dospívající

O užití přípravku Mycophenolic acid Accord u dětí a dospívajících je jen omezené množství údajů. V tabulce 2 jsou uvedeny průměrné hodnoty farmakokinetiky MPA u stabilizovaných dětských pacientů (5-16 let) po transplantaci ledvin, u kterých byla imunosuprese vyvolána cyklosporinem. Průměrná hodnota AUC pro MPA byla u dětí po dávce 450 mg/m<sup>2</sup> podobná hodnotě naměřené u dospělých po dávkách 720 mg přípravku Mycophenolic acid Accord. Průměrná clearance MPA byla přibližně 6,7 l/hod/m<sup>2</sup>.

### Pohlaví

Ve farmakokinetice přípravku Mycophenolic acid Accord není signifikantní rozdíl mezi muži a ženami.

### Starší pacienti

U starších pacientů nebyla farmakokinetika přípravku Mycophenolic acid Accord cíleně studována. Expozice MPA nebyla, v závislosti na věku, klinicky významně odlišná.

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

V toxikologických studiích, provedených u potkanů a myší s natrium-mykofenolátem po opakovaném podávání, byl primárně postižen hematopoetický a lymfatický systém. Aplastická, regenerativní anemie vzniklá u hlodavců vystavených účinku MPA byla identifikována jako dávku limitující toxicita. Hodnocení myelogramů ukázalo výrazný pokles v erytroidních buňkách (polychromatické erythroblasty a normoblasty) a zvětšení sleziny a zvýšení extramedulární krvetvorby v závislosti na dávce. Tyto účinky se vyskytly při systémových koncentracích, které jsou ekvivalentní nebo nižší, než jsou doporučené klinické koncentrace pacientům po transplantaci ledvin pro dávkování přípravku Mycophenolic acid Accord, 1,44 g/den.

Gastrointestinální účinky byly sledovány u psů při systémové expozici, která odpovídala nebo byla nižší než klinická expozice při doporučeném dávkování.

Neklinický profil toxicity kyseliny mykofenolové (jako sodné soli) se zdá být konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů v klinických studiích, které nyní poskytují z hlediska sledování bezpečnosti přípravku relevantnější údaje pro humánní populaci (viz bod 4.8).

Při třech testech genotoxicity (*in vitro* test na buněčné linii myšího lymfomu (MLA), test tvorby mikrojader na buněčné linii V79 křečka čínské a *in vivo* test tvorby mikrojader na buňkách kostní dřeně myší) bylo pozorováno, že mykofenolová kyselina může působit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou souviset s farmakodynamickým mechanismem účinku, tj. inhibicí syntézy nukleotidů v senzitivních buňkách. Jinými testy používanými pro detekci genové mutace nebylo genotoxické působení prokázáno. Kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) nebyla shledána tumorigenní ani u potkanů ani u myší. Nejvyšší dávky podávané zvířatům při studiu kancerogenity byly přibližně 0,6- až 5násobek systémové expozice (AUC nebo C<sub>max</sub>), pozorované u pacientů po transplantaci při doporučené klinické dávce 1,44 g/den.

Kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) neměla vliv na fertilitu samců ani samic potkanů v dávkách, které byly obvykle toxické nebo embryotoxické.

Ve studiích teratologie, které byly provedeny s kyselinou mykofenolovou (jako sodnou solí) u potkanů v dávce tak nízké, jako je 1 mg/kg, byly u mláďat nalezeny malformace včetně anoftalmie, exencefalie a umbilikální hernie. Tato dávka reprezentuje 0,05násobek klinické expozice při dávce 1,44 g/den přípravku Mycophenolic acid Accord (viz bod 4.6).

V pre- a postnatální vývojové studii u potkanů, kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) způsobovala vývojové zpoždění (abnormální pupilární reflex u samic a separaci předkožky u samců) při nejvyšší dávce 3 mg/kg, která také vyvolala malformace.

Kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) vykazovala fototoxický potenciál v *in vitro* testu fototoxicity 3T3 NRU.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro

mikrokrytalická celulóza (E460)  
sodná sůl kroskarmelosy (E468)  
povidon K30 (E1201)  
mastek (E553b)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)  
magnesium-stearát (E470b)

#### Potahová vrstva

##### **180 mg:**

methakrylátový kopolymer typ C  
mastek (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
trietyl-citrát (E1505)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)  
hydrogenuhličitan sodný (E500)  
žlutý oxid železitý (E172)  
hlinitý lak indogokarmínu (E132)  
natrium-lauryl-sulfát (E487)

##### **360 mg:**

methakrylátový kopolymer typ C  
mastek (E553b)  
oxid titaničitý (E171)  
trietyl-citrát (E1505)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)  
hydrogenuhličitan sodný (E500)  
žlutý oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
natrium-lauryl-sulfát (E487)

#### Potisk tablety:

šelak (E904)  
černý oxid železitý (E172)  
propylenglykol (E1520)  
roztok amoniaku 30 % (E527)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.



### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny v Al/Al blistrech.  
180 mg: 20, 50, 100, 120 a 250 tablet.  
360 mg: 50, 100, 120 a 250 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Tablety Mycophenolic acid Accord nedrtěte, aby zůstala neporušená enterosolventní vrstva (viz bod 4.2).

Kyselina mykofenolová prokázala teratogenní účinky (viz bod 4.6). V případě nutnosti drcení tablet přípravku Mycophenolic acid Accord se vyvarujte vdechnutí prášku nebo přímému kontaktu s kůží nebo sliznicemi.

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

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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
Taśmowa 7  
02-677, Varšava  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Mycophenolic acid Accord 180 mg enterosolventní tablety: 59/190/15-C  
Mycophenolic acid Accord 360 mg enterosolventní tablety: 59/191/15-C

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

Datum první registrace: 15. 4. 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 5. 7. 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 11. 2025