

**PŘÍLOHA I**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) mofetil-mykofenolátu, kyseliny mykofenolové dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Po přezkoumání všech dostupných informací o těhotenství po expozici otce mofetil-mykofenolátem nebo kyselinou mykofenolovou, včetně přezkoumání všech neklinických údajů a informací o přenosu kyseliny mykofenolové prostřednictvím spermatu, dospěl výbor PRAC k závěru, že údaje nevykazují žádný obraz nebo nárůst výskytu vrozených malformací nebo spontánních potratů. Výbor PRAC proto doporučil upravit informace o přípravku prostřednictvím aktualizace informací o teratogenních účincích a těhotenství a doporučení antikoncepce u mužů. Další změny byly provedeny z důvodu potřeby upřesnění požadavků týkajících se používání antikoncepce u žen a těhotenských testů.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se mofetil-mykofenolátu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího mofetil-mykofenolát, kyselinu mykofenolovou zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

## **PŘÍLOHA II**

**ZMĚNY V INFORMACÍCH O PŘÍPRAVKU PRO LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK REGISTROVANÝ  
/ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY REGISTROVANÉ NA VNITROSTÁTNÍ ÚROVNI**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku** (nový text **a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

## **Souhrn údajů o přípravku**

### **Bod 4.4**

Upozornění má být upraveno následovně:

#### Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45 % až 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23 % až -27 %) byly hlášeny následně po expozici MMF v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek <smyslený název> kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky ~~a pacienti~~ **ve reprodukčním fertilním věku** musí být ~~upozorněni~~ **upozorněny** na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem <smyslený název> a musí být ~~poučeni~~ **poučeny** o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy ~~i muži~~ užívající mofetil-mykofenolát rozumí rizikům 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**. možné genotoxicitě a teratogenitě přípravku <smyslený název> ~~musí~~ Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem <smyslený název>, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat ~~dvě alespoň jednu spolehlivé spolehlivou formu formu~~ **alespoň jednu spolehlivé spolehlivou formu** antikoncepce (viz bod 4.3) ~~současně~~; pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce (viz bod 4.5). **Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.**

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 <smyslený název>.

**Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.**

### **Bod 4.6**

**Antikoncepce u mužů a žen**

Přípravek <smyslený název> je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné metody antikoncepce.

Vzhledem k možné genotoxicitě a teratogenitě přípravku <smyslený název> musí ženy ve fertilním věku před zahájením léčby přípravkem <smyslený název>, 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 <smyslený název>.

## Ženy ve fertilním věku

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

### Těhotenství

Přípravek <smyšlený název> 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.

Ženy a muži 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 <smyšlený název> musí být u žen ve fertilním věku **provedeny dva negativní těhotenský těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml** proveden těhotenský test k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést dva těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml; **provést druhý test je třeba provést 8 - 10 dní po prvním testování a bezprostředně před zahájením léčby mykofenolát mofetilem. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8 až 10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantacních orgánů), musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8 -10 dní později.**

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 mofetil-mykofenolátu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolátu.
- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mofetil-mykofenolátu 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 mofetil-mykofenolátu).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny přípravku <smyšlený název> 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 (**střední ucho**);
- ~~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);
- **Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa;**
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie);
- Tracheoezofageální 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

...

## 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 informací získaných od zvířat 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.**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)**

## **Příbalová informace**

### Těhotenství, antikoncepce a kojení

#### Antikoncepce u žen, které užívají přípravek <smyšlený název>

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte ~~vždy~~ při užívání přípravku <smyšlený název> používat ~~dvě účinné metody~~ **účinnou metodu** antikoncepce. To znamená:

- před zahájením léčby přípravkem <smyšlený název>
- během celé léčby přípravkem <smyšlený název>
- po dobu 6 týdnů po ukončení léčby přípravkem <smyšlený název>.

O nevhodnější antikoncepci se poraďte se svým lékařem. **Bude záležet na Vaší individuální situaci.**

**Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby bylo sníženo riziko neúmyslného těhotenství.** ~~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 zapoměla 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 chirurgicky 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 <smyšlený název>

**Dostupné důkazy nenaznačují zvýšené riziko vrozených vad nebo potratů v případě, že otec užívá mykofenolát. Riziko však nemůže být s jistotou vyloučeno. Jako prevence je doporučeno, abyste vy nebo vaše partnerka používali spolehlivou antikoncepci během léčby a 90 dní po ukončení léčby přípravkem <smyšlený název> ~~musíte vždy používat kondomy.~~**

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