

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mofetilmikofenolat Actavis 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bikonveksne filmsko obložene tablete vijoličaste barve in kapsulaste oblike z vrezano oznako 'AHI' na eni strani in '500' na drugi strani. Tableta je dolga 18,0 mm, široka 9,0 mm in debela 7,0 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofetilmikofenolat Actavis je v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi indicirano za profilakso akutne zavrnitve presadka pri bolnikih, ki so prejeli alogeni ledvični, srčni ali jetrni presadek.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Mofetilmikofenolat Actavis mora uvesti in vzdrževati ustrezno usposobljen specialist za presaditve.

Odmerjanje

Uporaba pri presaditvi ledvice

Odrasli

Peroralno dajanje mofetilmikofenolata je treba uvesti v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s presajeno ledvico je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

Pediatrični bolniki, stari od 2 do 18 let

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je 600 mg/m² peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Tablete zdravila Mofetilmikofenolat Actavis smejo dobiti le bolniki s telesno površino, večjo kot 1,5 m², v odmerku 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g). Ker so nekateri neželeni učinki v tej starostni skupini pogostejši (glejte poglavje 4.8) kot pri odraslih, je lahko potrebno prehodno zmanjšanje odmerka ali prekinitev uporabe; pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike, vključno z resnostjo reakcije.

Pediatrični bolniki, mlajši od 2 let

Podatkov o varnosti in učinkovitosti tega zdravila pri otrocih, mlajših od 2 let, ni dovolj. Ker ne zadoščajo za oblikovanje priporočil za odmerjanje, uporaba zdravila v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Uporaba pri presaditvi srca

Odrasli

Peroralno dajanje mofetilmikofenolata je treba uvesti v 5 dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s presajenim srcem je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Pediatrična populacija

Za pediatrične bolnike po presaditvi srca podatkov ni na voljo.

Uporaba pri presaditvi jeter

Odrasli

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba mofetilmikofenolat uporabljati intravensko, peroralno obliko mofetilmikofenolata pa potem uvesti takoj, ko ga bolnik lahko prenese. Priporočeni peroralni odmerek za bolnike s presajenimi jetri je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Pediatrična populacija

Za pediatrične bolnike po presaditvi jeter podatkov ni na voljo.

Uporaba pri posebnih populacijah

Starostniki

Primeren priporočeni odmerek za starejše je 1 g dvakrat na dan pri presajeni ledvici in 1,5 g dvakrat na dan pri presajenem srcu ali jetrih.

Ledvična okvara

Pri bolnikih s presajeno ledvico in hudo kronično ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) izven obdobja neposredno po presaditvi se je treba izogibati odmerkom, večjim kot 1 g dvakrat na dan. Te bolnike je treba tudi natančno spremljati.

Bolnikom, pri katerih po operaciji pride do odloženega delovanja presajene ledvice, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Podatkov o bolnikih s presajenim srcem ali jetri in hudo kronično ledvično okvaro ni.

Huda jetrna okvara

Bolnikom s presajeno ledvico, ki imajo hudo parenhimsko bolezen jeter, odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov za bolnike s presajenim srcem in hudo parenhimsko boleznijo jeter ni.

Zdravljenje med obdobji zavrnitev

Mikofenolna kislina (MFK) je aktivni presnovek mofetilmikofenolata. Zavrnitev presajene ledvice ne spremeni farmakokinetike MFK; zmanjšanje odmerka ali prekinitve uporabe zdravila Mofetilmikofenolat Actavis ni potrebno. Za prilagoditev odmerka zdravila Mofetilmikofenolat Actavis po zavrnitvi presajenega srca ni podlage. Farmakokinetičnih podatkov med zavrnitvijo presajenih jeter ni na voljo.

Pediatrična populacija

Za otroke s presadkom ni na voljo podatkov o zdravljenju prve ali ponovne zavrnitve.

Način uporabe

peroralna uporaba

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pred rokoivanjem z zdravilom ali pred njegovim jemanjem

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, tablet zdravila Mofetilmikofenolat Actavis ne smemo drobiti.

4.3 Kontraindikacije

- Zdravila Mofetilmikofenolat Actavis ne smemo uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Opazili so preobčutljivostne reakcije na mofetilmikofenolat (glejte poglavje 4.8).
- Zdravila Mofetilmikofenolat Actavis ne smemo uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).
- Zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Actavis ne smemo uvesti pri bolnicah v rodni dobi, ki ne zagotovijo izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6.)
- Zdravila Mofetilmikofenolat Actavis ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).
- Zdravila Mofetilmikofenolat Actavis ne smemo uporabljati pri bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Novotvorbe

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z mofetilmikofenolatom, imajo večje tveganje za nastanek limfomov in drugih malignih bolezni, zlasti kože (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je tveganje bolj povezano z intenzivnostjo in trajanjem imunosupresije, kot z uporabo kakega določenega zdravila. Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja za nastanek kožnega raka je, da bolniki omejijo izpostavljanje sončni svetlobi in ultravijoličnim žarkom z uporabo zaščitnih oblačil in sredstev za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Okužbe

Bolniki, zdravljeni z imunosupresivnimi zdravili, vključno z mofetilmikofenolatom, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Take okužbe vključujejo latentno virusno reaktivacijo, kot je reaktivacija virusa hepatitisa B ali hepatitisa C in okužbe, povzročene s poliomavirusi (nefropatijo, povezano z virusom BK, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), povezano z virusom JC). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali C so poročali pri bolnikih nosilcih, ki so se zdravili z imunosupresivnimi zdravili. Te okužbe so pogosto povezane z veliko skupno imunosupresijsko obremenitvijo in lahko pripeljejo do resnih ali celo življenjsko nevarnih stanj, ki jih mora zdravnik upoštevati v diferencialni diagnostiki pri imunosuprimiranih bolnikih, katerim se slabša delovanje ledvic ali imajo nevrološke simptome.

Pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami. V nekaterih od teh primerov je zamenjava mofetilmikofenolata z drugim imunosupresivnim zdravilom povzročila normalizacijo koncentracije IgG. Bolnikom, ki prejemajo mofetilmikofenolat in se jim okužbe ponavljajo, je treba izmeriti imunoglobuline v serumu. V primeru dolgotrajne, klinično pomembne

hipogamaglobulinemije je treba ustrezno klinično ukrepati in pri tem upoštevati, da ima mikofenolna kislina močne citostatične učinke na limfocite T in B.

Objavljena so bila poročila o bronhiektazijah pri odraslih in otrocih, ki so prejeli mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili. V nekaterih od teh primerov je zamenjava mofetilmikofenolata z drugim imunosupresivnim zdravilom povzročila izboljšanje dihalnih simptomov. Tveganje za bronhiektazije je morda povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Opisani so bili tudi posamezni primer intersticijske bolezni pljuč in pljučne fibroze, nekateri od teh so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim pojavijo trdovratni pljučni simptomi, na primer kašelj in dispneja, je priporočljivo opraviti preiskave.

Krvni in imunski sistem

Bolnike, ki dobivajo zdravilo Mofetilmikofenolat Actavis, je treba spremljati zaradi nevtropenije, ki je lahko povezana s samim mofetilmikofenolatom, z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, virusnimi okužbami ali s katero koli kombinacijo teh vzrokov. Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Mofetilmikofenolat Actavis, je treba pregledati celotno krvno sliko, in sicer v prvem mesecu enkrat na teden, v drugem in tretjem mesecu zdravljenja dvakrat na mesec in nato do konca prvega leta enkrat na mesec. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), bo morda zdravljenje z zdravilom Mofetilmikofenolat Actavis potrebno prekiniti ali prenehati.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA). Mehanizem za pojav PRCA, ki jo povzroči mofetilmikofenolat, je neznan. Do odprave PRCA lahko pride z zmanjšanjem odmerka ali s prenehanjem zdravljenja z mofetilmikofenolatom. Spremembe v zdravljenju z mofetilmikofenolatom pri prejemnikih presadka je, zaradi zmanjšanja nevarnosti zavrnitve presadka, mogoče uvesti le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Mofetilmikofenolat Actavis, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Bolnikom je treba povedati, da so lahko cepljenja med zdravljenjem z zdravilom Mofetilmikofenolat Actavis manj učinkovita, uporabi živih oslabljenih cepiv pa se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5). Koristno utegne biti cepljenje proti gripi. Zdravnik mora upoštevati nacionalne smernice za cepljenje proti gripi.

Prebavila

Mofetilmikofenolat je bil povezan z večjo incidenco neželenih učinkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed, krvavitvev in predrtja prebavil. Pri bolnikih z aktivno resno boleznijo prebavil je zato treba zdravilo Mofetilmikofenolat Actavis previdno uporabljati.

Mofetilmikofenolat je zaviralec inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH), zato ga ne dajemo bolnikom z redkim prirojenim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin fosforibozil-transferaze (HGPRT), npr. z Lesch-Nyhanovim in Kelley-Seegmillerjevim sindromom.

Medsebojno delovanje

Pri prehodu iz kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivnimi zdravili, ki ovirajo enterohepatični ponovni obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi

kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki, dodanim ali ukinjenim zdravilom z medsebojnim delovanjem) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

Ne priporočamo sočasnega jemanja zdravila Mofetilmikofenolat Actavis z azatioprinom, ker sočasne uporabe niso preučevali.

Razmerja med koristjo in tveganjem mofetilmikofenolata v kombinaciji s sirolimusom niso dokazali (glejte tudi poglavje 4.5).

Posebne populacije

Pri starejših bolnikih je v primerjavi z mlajšimi posamezniki možno povečano tveganje za neželene učinke, kot so določene okužbe (vključno z invazivno okužbo tkiva s citomegalovirusom) in krvavitve iz prebavil ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45 do 49 %) in kongenitalnih malformacijah (ocenjeni delež 23 do 27 %). Zato je mofetilmikofenolat med nosečnostjo kontraindiciran, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z mofetilmikofenolatom. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mofetilmikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na veliko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, ki preprečijo nosečnost med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z mofetilmikofenolatom uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije, razen če niso izbrale metode vzdržnosti (glejte poglavje 4.3). Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

Izobraževalna gradiva

Imetnik dovoljenja za promet bo v pomoč bolnicam pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu in za zagotovitev dodatnih pomembnih podatkov o varnosti zdravila zdravstvenim delavcem predal izobraževalno gradivo. Izobraževalno gradivo bo okrepilo opozorila o teratogenosti mofetilmikofenolata, zagotovilo nasvet glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in dalo navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati bolnicam v rodni dobi in, če je to primerno, tudi bolnikom, popolne informacije za bolnike o teratogenem tveganju in ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnice in bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 6 tednov po njegovi ukinitvi ne smejo darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 90 dni po njegovi ukinitvi ne smejo darovati sperme.

Pomožna snov

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aciklovir

Pri sočasni uporabi mofetilmikofenolata in aciklovirja so opazili povečane koncentracije aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Sprememba farmakokinetike MPAG (fenolnega glukuronida MFK) – povečanje MPAG za 8 % – je bila minimalna in ni bila ocenjena kot klinično pomembna. Pri ledvični okvari se koncentracija MPAG v plazmi poveča kot tudi koncentracija aciklovirja, zato obstaja možnost, da mofetilmikofenolat in aciklovir ali njegovo predzdravilo (npr. valaciclovir) tekmujeta za tubulno sekrecijo in koncentracija obeh snovi se lahko še dodatno poveča.

Antacidi in zaviralci protonске črpalke

Pri sočasni uporabi antacidov, kot sta magnezijev in aluminijev hidroksid ali zaviralcev protonске črpalke, vključno z lansoprazolom in pantoprazolom, in mofetilmikofenolata so opazili zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini (MPK). Primerjava deležev zavrnitve presadka oz. deležev izgube transplantata med prejemniki mofetilmikofenolata, ki so jemali zaviralce protonске črpalke in prejemniki mofetilmikofenolata, ki jih niso jemali, ni pokazala značilnih razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo izsledka na vse antacide, saj je bilo zmanjšanje izpostavljenosti med sočasno uporabo mofetilmikofenolata ter magnezijevega in aluminijevega hidroksida bistveno manjše kot med sočasno uporabo mofetilmikofenolata in zaviralcev protonске črpalke.

Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotiki)

Pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, je potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo učinkovitost mofetilmikofenolata.

Holestiramin

Po posamičnem odmerku 1,5 g mofetilmikofenolata se je normalnim, zdravim preiskovancem, ki so prej 4 dni dobivali holestiramin 4 g trikrat na dan, AUC MFK zmanjšala za 40 % (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Med sočasno uporabo je potrebna previdnost zaradi možnega zmanjšanja učinkovitosti mofetilmikofenolata.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A (CsA). Nasprotno je treba v primeru prenehanja sočasnega zdravljenja s CsA pričakovati porast AUC MFK za okrog 30 %. CsA vpliva na enterohepatični ponovni obtok MFK in s tem zmanjša izpostavljenost MFK za 30 – 50 % pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z mofetilmikofenolatom in CsA, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno je pri prehodu z zdravljenja s CsA na enega od imunosupresivnih zdravil, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok MFK, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti MFK.

Antibiotiki, ki uničujejo bakterije v črevesu, ki proizvajajo β -glukuronidazo (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni in razredi penicilinskih antibiotikov), lahko motijo enterohepatični ponovni obtok mikofenolglukuronida/mikofenolne kisline, kar vodi do zmanjšane systemske izpostavljenosti mikofenolni kislini. Na voljo so podatki v povezavi z naslednjimi antibiotiki:

Ciprofloksacin ali amoksisicilin s klavulansko kislino

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksisicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom za približno 50 %. Ta učinek je pojemal z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotikov. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka mofetilmikofenolata običajno ni potrebno spreminjati. Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

Norfloksacin in metronidazol

Pri dajanju mofetilmikofenolata skupaj z norfloksacinom ali metronidazolom zdravim prostovoljcem pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili. Kombinacija norfloksacina in metronidazola pa je zmanjšala izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku mofetilmikofenolata.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

Zdravila, ki vplivajo na glukuronidacijo (npr. izavukonazol, telmisartan)

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na glukuronidacijo mikofenolne kisline, lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je pri sočasni uporabi teh zdravil z mofetilmikofenolatom potrebna previdnost.

Izavukonazol

Pri sočasni uporabi izavukonazola so opazili povečanje $AUC_{0-\infty}$ mikofenolne kisline za 35 %.

Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in mofetilmikofenolata se je koncentracija MFK zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje MFK tako, da okrepi izražanje receptorja PPAR gama (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), kar posledično okrepi izražanje in aktivnost encima UGT1A9. Ko so primerjali deleže zavrnitve presadka, deleže izgube presadka ali profile neželenih učinkov med bolniki, zdravljenimi z mofetilmikofenolatom v kombinaciji s telmisartanom ali brez njega, niso opazili nobenih kliničnih posledic farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdraviloma.

Ganciklovir

Glede na rezultate študije posamičnih priporočenih odmerkov peroralnega mofetilmikofenolata in intravenskega ganciklovirja ter glede na znane učinke ledvične okvare na farmakokinetiko mofetilmikofenolata (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja je mogoče pričakovati, da bo sočasna uporaba teh zdravil (ki tekmujejo za mehanizme tubulne sekrecije v ledvicah) povečala koncentracijo MPAG in ganciklovirja. Bistvene spremembe v farmakokinetiki MFK ni pričakovati in prilagoditev odmerka mofetilmikofenolata ni potrebna. Pri bolnikih z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo mofetilmikofenolat in ganciklovir ali njegovo predzdravilo (npr. valganciklovir), je treba upoštevati priporočila za odmerjanje ganciklovirja, bolnike pa je treba natančno kontrolirati.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba mofetilmikofenolata ni vplivala na farmakokinetiko in farmakodinamiko peroralnih kontraceptivov (glejte tudi poglavje 5.2).

Rifampicin

Pri bolnikih, ki niso jemali tudi ciklosporina, je sočasna uporaba mofetilmikofenolata in rifampicina povzročila zmanjšanje izpostavljenosti MFK (AUC_{0-12h}) za 18 % na 70 %. Raven izpostavljenosti

MFK je priporočljivo kontrolirati in odmerke mofetilmikofenolata ustrezno prilagoditi, da bi ohranili klinično učinkovitost med sočasno uporabo z rifampicinom.

Sevelamer

Pri sočasni uporabi mofetilmikofenolata in sevelamerja so opazili zmanjšanje AUC_{0-12h} MFK za 25 % in zmanjšanje C_{maks} MFK za 30 %, a brez kliničnih posledic (tj. zavrnitve presadka). Vseeno je priporočljivo mofetilmikofenolat uporabiti vsaj eno uro pred jemanjem sevelamerja ali vsaj tri ure po njem, da bi vpliv na absorpcijo MFK čim bolj zmanjšali. O uporabi mofetilmikofenolata z drugimi vezalci fosfata, razen sevelamerja ni podatkov.

Takrolimus

Pri bolnikih s presajenimi jetri, ki so začeli zdravljenje z mofetilmikofenolatom in takrolimusom, sočasna uporaba takrolimusa ni bistveno vplivala na AUC in C_{maks} MFK, ki je aktivni presnovek mofetilmikofenolata. Nasprotno pa se je AUC takrolimusa povečala za približno 20 %, če so bolnikom s presajenimi jetri, ki so jemali takrolimus, dali več odmerkov mofetilmikofenolata (1,5 g dvakrat na dan). Vendar mofetilmikofenolat pri bolnikih s presajeno ledvico ni spremenil koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

Živa cepiva

Živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabelem imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Možne interakcije

Sočasna uporaba probenecida in mofetilmikofenolata pri opicah poveča plazemsko AUC MPAG za 3-krat. Druge snovi, ki se v ledvicah izločajo s tubulno sekrecijo, lahko torej tekmujejo z MPAG in tako povečajo plazemsko koncentracijo MPAG ali drugih snovi, podvrženih tubulni sekreciji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mofetilmikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Actavis uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Nosečnost

Mofetilmikofenolat je med nosečnostjo kontraindiciran, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primerne alternative zdravljenja. Zdravljenja ne smemo uvesti brez predložitve negativnega izvida testa nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mofetilmikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Actavis opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti, z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8–10 dni po prvem. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom

zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8–10 dni (zaradi časovnih omejitev pri razpoložljivosti organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8–10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve takoj obvestijo svojega zdravnika.

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo;

- Pri nosečnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, so poročali o spontanah splavih pri 45 do 49 % bolnic v primerjavi z med 12 in 33 % pri bolnicah s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi, razen mofetilmikofenolatom.
- V literarnih poročilih so se malformacije pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok bolnicam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu (v primerjavi z 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v celokupni populaciji ter približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih bolnicam s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivnimi zdravili razen mofetilmikofenolata).

Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so po prihodu zdravila na trg poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z večkratnimi malformacijami. O naslednjih so poročali najpogosteje:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),
- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očesne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,
- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Pokazalo se je, da se mofetilmikofenolat izloča v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se ta učinkovina izloča v materino mleko tudi pri ljudeh. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mofetilmikofenolata na dojene otroke je mofetilmikofenolat pri doječih ženskah kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Moški bolniki

Klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolat izpostavljen oče.

MFK je močno teratogena. Ni znano, ali je MFK prisotna v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina MFK, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mofetilmikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v

majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja z mofetilmikofenolatom spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočenejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Mofetilmikofenolat ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Mofetilmikofenolat lahko povzroči zaspanost, zmedenost, omotico, tremor ali hipotenzijo, zato bolnikom priporočamo previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ocenili so, da je mofetilmikofenolat prejelo skupno 1557 bolnikov v petih kliničnih preskušanjih preprečevanja akutne zavrnitve presajenega organa. Od teh je bilo 991 bolnikov vključenih v tri študije preprečevanja zavrnitve ledvičnega presadka, 277 v študijo preprečevanja zavrnitve jetrnega presadka in 289 v študijo preprečevanja zavrnitve srčnega presadka. V študijah preprečevanja zavrnitve jetrnega in srčnega presadka ter v dveh študijah preprečevanja zavrnitve ledvičnega presadka so kot primerjalno zdravilo uporabili azatioprin, tretja študija preprečevanja zavrnitve ledvičnega presadka pa je bila nadzorovana s placebom. Bolniki v vseh študijskih skupinah so prejeli tudi ciklosporin in kortikosteroide. Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu mofetilmikofenolata na trg, so podobni tistim, ki so jih opazili v kontroliranih študijah pri presaditvah ledvic, srca in jeter.

Med najpogostejšimi in/ali najbolj resnimi neželenimi učinki, povezanimi z jemanjem mofetilmikofenolata v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, so bili driska, levkopenija, sepsa in bruhanje. Obstajajo tudi dokazi o večji pogostnosti določenih vrst okužb (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$).

Zaradi velikih razlik v pogostnosti nekaterih neželenih učinkov pri uporabi za različne indikacije je pogostnost prikazana ločeno za bolnike z ledvičnim, jetrnim in srčnim presadkom.

Preglednica 1. Povzetek neželenih učinkov, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom in o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice n = 991	Presaditev jeter n = 277	Presaditev srca n = 289
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			
bakterijske okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glivične okužbe	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
protozojske okužbe	občasni	občasni	občasni
virusne okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice n = 991	Presaditev jeter n = 277	Presaditev srca n = 289
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)			
benigna neoplazma kože	pogosti	pogosti	pogosti
limfom	občasni	občasni	občasni
limfoproliferativna motnja	občasni	občasni	občasni
neoplazma	pogosti	pogosti	pogosti
kožni rak	pogosti	občasni	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
čista aplazija rdečih krvnih celic	občasni	občasni	občasni
odpoved kostnega mozga	občasni	občasni	občasni
ekhimoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
levkocitoza	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti	občasni
pseudolinfom	občasni	občasni	pogosti
trombocitopenija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje			
acidoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperholesterolemija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperglikemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperkaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperlipidemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hipokalcemija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
hipokaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti
hiperurikemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
protin	pogosti	pogosti	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti	pogosti
Psihiatrične motnje			
stanje zmedenosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
depresija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nespečnost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
agitacija	občasni	pogosti	zelo pogosti
anksioznost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nenormalno mišljenje	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni živčevja			
omotica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertonija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
parestezija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice n = 991	Presaditev jeter n = 277	Presaditev srca n = 289
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
somnolenca	pogosti	pogosti	zelo pogosti
tremor	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	pogosti	pogosti
disgevizija	občasni	občasni	pogosti
Srčne bolezni			
tahikardija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Žilne bolezni			
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipotenzija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
limfokela	občasni	občasni	občasni
venska tromboza	pogosti	pogosti	pogosti
vazodilatacija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
bronhiektazija	občasni	občasni	občasni
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
intersticijska bolezen pljuč	občasni	zelo redki	zelo redki
pleuralni izliv	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučna fibroza	zelo redki	občasni	občasni
Bolezni prebavil			
abdominalna distenzija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
abdominalna bolečina	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
kolitis	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispepsija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
ezofagitis	pogosti	pogosti	pogosti
spahovanje	občasni	občasni	pogosti
flatulenca	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
gastritis	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna razjeda	pogosti	pogosti	pogosti
gingivalna hiperplazija	pogosti	pogosti	pogosti
ileus	pogosti	pogosti	pogosti
razjede ust	pogosti	pogosti	pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	pogosti	občasni
stomatitis	pogosti	pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Bolezni imunskega sistema			

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice n = 991	Presaditev jeter n = 277	Presaditev srca n = 289
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
preobčutljivost	občasni	pogosti	pogosti
hipogamaglobulinemija	občasni	zelo redki	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi	pogosti	občasni	zelo pogosti
zvišanje jetrnih encimov	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatitis	pogosti	zelo pogosti	občasni
hiperbilirubinemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zlatenica	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja			
akne	pogosti	pogosti	zelo pogosti
alopecija	pogosti	pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrofija kože	pogosti	pogosti	zelo pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
artralgija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
mišična šibkost	pogosti	pogosti	zelo pogosti
Bolezni sečil			
zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišanje uree v krvi	občasni	zelo pogosti	zelo pogosti
hematurija	zelo pogosti	pogosti	pogosti
okvara ledvic	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
astenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
mrzlica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
edem	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hernija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
slabo počutje	pogosti	pogosti	pogosti
bolečina	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti

Opomba: v študijah faze III za preprečevanje zavrnitve presadka so vključili 991 bolnikov z ledvičnim presadkom (2 g/3 g mofetilmikofenolata na dan), 289 bolnikov s srčnim presadkom (3 g mofetilmikofenolata na dan) in 277 bolnikov z jetrnim presadkom (2 g i.v./3 g peroralne oblike mofetilmikofenolata na dan).

Opis izbranih neželenih učinkov

Maligne bolezni

Pri bolnikih, ki dobivajo kombinirane imunosupresivne sheme, vključno z mofetilmikofenolatom, se poveča tveganje za nastanek limfomov in drugih malignih bolezni, zlasti kože (glejte poglavje 4.4). Triletni podatki o varnosti pri bolnikih s presajenim srcem ali ledvico niso pokazali nepričakovanih sprememb pojavnosti malignih bolezni v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnike s presajenimi jetri so spremljali vsaj 1 leto, a manj kot 3 leta.

Okužbe

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, je povečana nevarnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb (nekateri od teh imajo lahko smrten izid), vključno s tistimi, ki jih povzročajo oportunistični agensi in latentna virusna reaktivacija. Nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najbolj resne okužbe so bile sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza in atipična mikobakterijska okužba. Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih prejeli mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpes simpleks. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Citopenije, vključno z levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo, so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom, in lahko povzročijo ali prispevajo k nastanku okužb in krvavitve (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o agranulocitozi in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki prejema mofetilmikofenolat, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih aplastične anemije in odpovedi kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšim delovanjem nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi nakazujejo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosupresiranih bolnikih, kot so tisti, ki prejema mofetilmikofenolat, napačno razlaga kot znak okužbe.

Bolezni prebavil

Najresnejše bolezni prebavil so bile razjede in krvavitve, ki so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom. V ključnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o razjedah ust, požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesa, katerih pogosti zaplet je bila krvavitev, pa tudi bruhanje krvi, melena ter hemoragične oblike gastritisa in kolitisa. Najpogostejše bolezni prebavil so bile driska, navzea in bruhanje. Endoskopska preiskava bolnikov, pri katerih se je pojavila driska, povezana z mofetilmikofenolatom, je pokazala posamezne primere atrofije črevesnih resic (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angionevrotičnim edemom in anafilaktično reakcijo.

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju

Poročali so o primerih spontanah splavov pri bolnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju, glejte poglavje 4.6.

Kongenitalne okvare

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnic, ki so bile izpostavljene mofetilmikofenolatu v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, poročali o kongenitalnih malformacijah, glejte poglavje 4.6.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Poročali so o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat skupaj z drugimi imunosupresivnimi zdravili, nekateri od teh primerov so bili smrtni. Poročali so tudi o primerih bronhiektazije pri otrocih in odraslih.

Bolezni imunskega sistema

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so mofetilmikofenolat prejeli v kombinaciji z drugimi imunosupresivi .

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

V ključnih preskušanjih so zelo pogosto poročali o edemu, vključno s perifernim in obraznim edemom ter edemom skrotuma. Zelo pogosto so poročali tudi o mišično-skeletnih bolečinah, kot so mialgija ter bolečine v vratu in hrbtu.

Posebne populacije*Pediatrična populacija*

Vrsta in pogostost neželenih učinkov v klinični študiji, ki je zajela 92 pediatričnih bolnikov, starih od 2 do 18 let, ki so dobivali 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bili na splošno podobni kot pri odraslih bolnikih, ki so dobivali 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan. Vendar so bili v pediatrični populaciji (zlasti pri otrocih do 6. leta starosti) naslednji z zdravljenjem povezani neželeni učinki pogostejši kot pri odraslih: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

Starostniki

Starejši bolniki (≥ 65 let) imajo lahko na splošno večje tveganje neželenih učinkov zaradi imunosupresije. Pri starejših bolnikih, ki dobivajo mofetilmikofenolat kot del kombinirane sheme imunosupresivnih zdravil, je lahko tveganje za določene okužbe (vključno z invazivno tkivno citomegalovirusno boleznijo) ter morebitne krvavitve v prebavilih in pljučni edem večje kot pri mlajših osebah.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju mofetilmikofenolata so bili poročani v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg. V številnih od teh primerov o neželenih učinkih niso poročali. V primerih prevelikega odmerjanja, kjer pa so neželeni učinki bili poročani, pa so ti v okviru znanega varnostnega profila tega zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno zavoro imunskega sistema in povečalo občutljivost za okužbe in zavoro kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba uporabo zdravila Mofetilmikofenolat Actavis prekiniti ali zmanjšati odmere (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi hemodializa odstranila klinično pomembno količino MFK ali MPAG. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, lahko odstranijo MFK z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

Oznaka ATC: L04AA06

Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester MFK. MFK je močan, selektiven, nekompetitiven in reverzibilen zaviralec inozin monofosfat dehidrogenaze in zato zavira *de novo* pot sinteze gvanozinskih nukleotidov brez vgrajevanja v DNK.

Proliferacija limfocitov T in B je bistveno odvisna od sinteze purinov *de novo*, medtem ko lahko druge vrste celic uporabljajo rešilne poti. Zato ima MFK močnejše citostatične učinke na limfocite kot na druge celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se mofetilmikofenolat hitro in izdatno absorbira in se predsystemske povsem presnovi v aktivni presnovek MFK. Kot dokazuje supresija akutne zavrnitve po presaditvi ledvice, imunosupresivno delovanje mofetilmikofenolata korelira s koncentracijo MFK. Srednja biološka uporabnost peroralnega mofetilmikofenolata je na podlagi AUC MFK 94 % glede na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana ne vpliva na obseg absorpcije (AUC MFK) mofetilmikofenolata, če je uporabljen v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan pri bolnikih s presajeno ledvico. Vendar se je C_{maks} MFK v prisotnosti hrane zmanjšala za 40 %.

Po peroralni uporabi mofetilmikofenolat ni systemsko merljiv v plazmi.

Porazdelitev

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka je približno 6 do 12 ur po odmerku ponavadi opazen sekundaren porast koncentracije MFK v plazmi. Sočasno uporabo s holestiraminom (4 g trikrat na dan) spremlja zmanjšanje AUC MFK za približno 40 %, kar kaže na pomemben enterohepatičen ponoven obtok.

V klinično pomembnih koncentracijah je MFK 97 % vezana na plazemski albumin.

Biotransformacija

MFK se večinoma presnovi z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid MFK (MPAG). *In vivo* se v enterohepatičnem ponovnem obtoku MPAG spremeni nazaj v prosto MFK. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (diareja, levkopenija).

Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (< 1 % odmerka) se izloči kot MFK v urin. Po peroralni uporabi radioaktivno označenega mofetilmikofenolata se uporabljeni odmerek pojavi v celoti, in sicer 93 % uporabljenega odmerka v urinu in 6 % v blatu. Večina (okrog 87 %) uporabljenega odmerka se izloči v urin kot MPAG.

V koncentracijah, kakršne so v kliničnih okoliščinah, hemodializa ne odstrani MFK in MPAG.

Vendar pri veliki plazemski koncentraciji MPAG (> 100 µg/ml) se majhna količina MPAG odstrani.

Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, vplivajo na enterohepatični obtok zdravila in s tem zmanjšajo AUC MFK (glejte poglavje 4.9).

Razporeditev MFK je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev MFK vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (OATP) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2).

Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojk (BCRP) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (MDR1) je prav tako lahko prenašalec MFK, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije MFK in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.

V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki s presajeno ledvico, srcem in jetri povprečne AUC MFK približno 30 % manjše in C_{maks} približno 40 % manjši kot v poznem obdobju po presaditvi (od 3 do 6 mesecev po presaditvi).

Posebne populacije

Ledvična okvara

V študiji enkratnega odmerjanja (6 preiskovancev/skupino) je bila srednja plazemska AUC MFK pri preiskovancih s hudo kronično ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) od 28 do 75 % večja od povprečnih vrednosti, ugotovljenih pri normalnih zdravih preiskovancih ali preiskovancih z manjšo stopnjo ledvične okvare. Srednja AUC MPAG po enkratnem odmerku je bila od 3- do 6-krat večja pri preiskovancih s hudo ledvično okvaro kot pri preiskovancih z blago ledvično okvaro ali normalnih zdravih preiskovancih, kar se sklada z znanim ledvičnim izločanjem MPAG. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro niso preučevali. Podatkov o bolnikih s presajenim srcem ali jetri in hudo kronično ledvično okvaro ni.

Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja AUC_{0-12 ur} mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih po presaditvi brez zapoznelega delovanja presadka. Srednja plazemska AUC_{0-12 ur} mikofenolglukuronida je bila od 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih po presaditvi brez zapoznelega delovanja presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka se lahko prehodno poveča prosta frakcija in koncentracija MFK v plazmi. Prilagoditev odmerka mofetilmikofenolata ni potrebna.

Jetrna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno cirozo je parenhimska bolezen jeter razmeroma malo vplivala na procese glukuronidacije MFK v jetrih. Učinki jetrne bolezni na to dogajanje so verjetno odvisni od vrste bolezni. Vendar pa lahko jetrna bolezen, predvsem biliarna okvara (npr. primarna biliarna ciroza) pokaže drugačen učinek.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične parametre so ocenili pri 49 pediatričnih bolnikih s presajeno ledvico (starih od 2 do 18 let), ki so dobivali mofetilmikofenolat peroralno v odmerku 600 mg/m² dvakrat na dan. Ta odmerek je dosegel vrednosti AUC MFK, podobne tistim pri odraslih bolnikih s presajeno ledvico, ki dobivajo mofetilmikofenolat v odmerku 1 g dvakrat na dan v zgodnjem in poznem popresaditvenem obdobju. Vrednosti AUC MFK so bile pri vseh starostnih skupinah podobne v zgodnjem in poznem obdobju po presaditvi.

Starostniki

Ugotovili so, da farmakokinetika mofetilmikofenolata in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) s presadki v primerjavi z mlajšimi bolniki s presadki ni spremenjena.

Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive

Študija sočasne uporabe mofetilmikofenolata (1 g dvakrat na dan) in kombiniranih peroralnih kontraceptivov z etinilestradiolom (od 0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrelom (od 0,05 do 0,15 mg), dezogestrelom (0,15 mg) ali gestodenom (od 0,05 mg do 0,10 mg), ki je zajela 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivnih zdravil niso jemale) v 3 zaporednih mesečnih ciklikih, je pokazala, da mofetilmikofenolat ni klinično pomembno vplival na zaviranje ovulacije s peroralnimi kontraceptivi. Koncentracije LH, FSH in progesterona v serumu se niso bistveno spremenile. Sočasna uporaba

mofetilmikofenolata in peroralnih kontraceptivov ni vplivala na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (glejte tudi poglavje 4.5).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Največji testirani odmerek v študijah kancerogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat tolikšno sistemsko izpostavljenost (AUC ali C_{maks}), kot je bila zabeležena pri bolnikih s presajeno ledvico ob priporočenem kliničnem odmerku 2 g/dan in 1,3- do 2-krat tolikšno sistemsko izpostavljenost (AUC ali C_{maks}), kot je bila zabeležena pri bolnikih s presajenim srcem ob priporočenem kliničnem odmerku 3 g/dan.

Dve preiskavi genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfomski preskus in *in vivo* mišji mikrojedrni test kostnega mozga) sta pokazali, da mofetilmikofenolat lahko povzroči kromosomske aberacije. Ti učinki so lahko povezani s farmakodinamičnim načinom delovanja, tj. zavrtjem sinteze nukleotida v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* testi za odkrivanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnega delovanja.

Mofetilmikofenolat v peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan ni vplival na plodnost podganjih samcev. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja od 2- do 3-kratno klinično izpostavljenost ob priporočenem kliničnem odmerku 2 g/dan pri bolnikih s presajeno ledvico in od 1,3- do 2-kratno klinično izpostavljenost ob priporočenih kliničnih odmerkih 3 g/dan pri bolnikih s presajenim srcem. V študiji plodnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samicah so peroralni odmerki 4,5 mg/kg/dan povzročili nepravilnosti (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) v prvi generaciji potomstva, brez toksičnih učinkov pri samicah. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna, kot je klinična izpostavljenost ob priporočenem kliničnem odmerku 2 g/dan pri bolnikih s presajeno ledvico in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost ob priporočenem kliničnem odmerku 3 g/dan pri bolnikih s presajenim srcem. Pri samicah in nadaljnjih generacijah niso ugotovili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se resorpcije in nepravilnosti zarodkov pojavile pri podganah pri 6 mg/kg/dan (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) in pri kuncih pri 90 mg/kg/dan (vključno s srčno-žilnimi anomalijami in anomalijami ledvic, npr. ektopijo srca in ektopičnimi ledvicami ter diafragmalno in umbilikalno hernijo), brez toksičnih učinkov pri materah. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je manjša ali približno enaka 0,5-kratni klinični izpostavljenosti ob priporočenem kliničnem odmerku 2 g/dan pri bolnikih s presajeno ledvico in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost ob priporočenem kliničnem odmerku 3 g/dan pri bolnikih s presajenim srcem (glejte poglavje 4.6).

V toksikoloških študijah z mofetilmikofenolatom sta bila pri podganah, miših, psih in opicah glavna prizadeta organa hematopoetski in limfatični sistem. Ti učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost ob priporočenem odmerku 2 g/dan za prejemnike presajene ledvice. Prebavne učinke so pri psih opazili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša klinični izpostavljenosti pri priporočenih odmerkih. Pri opicah so med uporabo največjega odmerka (raven sistemske izpostavljenosti enaka klinični izpostavljenosti ali večja od nje) opazili tudi prebavne in ledvične učinke, skladne z dehidracijo. Kaže, da je neklinični toksični profil mofetilmikofenolata skladen z neželenimi učinki, zabeleženimi v kliničnih preskušanjih pri človeku, ki zdaj zagotavljajo relevantnejše podatke o varnosti za bolnike (glejte poglavje 4.8).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
povidon
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
smukec
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol
rdeči železov oksid (E172)
indigotin (E132)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli neprosojni pretisni omoti iz PVC/PVdC-Al

50 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
150 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/01041/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 08.10.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 19.05.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 7. 2020