

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mofetilmikofenolat Lek 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

Filmsko obložene, bikonveksne tablete svetlo vijoličaste barve, ravne na obeh straneh.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofetilmikofenolat Lek je indicirano skupaj s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih, ki so prejeli alogeni ledvični, srčni ali jetrni presadek.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Mofetilmikofenolat Lek mora vpeljati in voditi ustrezno usposobljen specialist za presaditve.

Uporaba pri presaditvi ledvic:

Odrasli: peroralno dajanje zdravila Mofetilmikofenolat Lek je treba uvesti v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

Otroci in mladostniki (stari od 2 do 18 let): priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je 600 mg/m², peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Zdravilo Mofetilmikofenolat Lek lahko predpišemo samo bolnikom, katerih telesna površina je večja od 1,5 m², v odmerku 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g). V tej starostni skupini se v primerjavi z odraslimi bolniki nekateri neželeni učinki pojavljajo pogosteje (glejte poglavje 4.8), zato bo morda treba začasno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike vključno z resnostjo neželenega učinka.

Otroci (mlajši od dveh let): o varnosti in učinkovitosti pri otrocih, mlajših od dveh let, je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za pripravo navodila o priporočenem odmerjanju, zato 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 srčnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Otroci: za otroke s srčnim presadkom podatkov ni.

Uporaba pri presaditvi jeter:

Odrasli: prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati mofetilmikofenolat intravensko, peroralno obliko zdravila Mofetilmikofenolat Lek pa se uvede takoj, ko jo bolnik lahko prenaša. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Otroci: za otroke in mladostnike z jetrnim presadkom podatkov ni.

Uporaba pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več): priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1 g dvakrat na dan za bolnike z ledvičnim presadkom in 1,5 g dvakrat na dan za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro: pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike je treba še posebej skrbno nadzorovati.

Bolnikom, pri katerih se je po operaciji primerno ledvično delovanje presadka vzpostavilo z zakasnitvijo, prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatkov ni.

Uporaba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro: bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima podatkov ni.

Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo: aktiven presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MPA - mycophenolic acid). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline; zmanjšanje odmerkov ali prekinitvev zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Lek 500 mg filmsko obložene tablete. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Lek ni potrebno. Podatkov o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka ni.

4.3 Kontraindikacije

Poročajo o preobčutljivostnih reakcijah za mofetilmikofenolat (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Mofetilmikofenolat Lek je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi za mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino ali na katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Mofetilmikofenolat Lek je kontraindicirano pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

Za informacijo o uporabi med nosečnostjo in zahtevah glede kontracepcije glejte poglavje 4.6.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z mofetilmikofenolatom, so izpostavljeni povečanem tveganju za nastanek limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj odvisno od intenzivnosti in trajanja imunosupresije kot od uporabe določene učinkovine. Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja za nastanek kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in kreme za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Bolnikom, ki prejemajo mofetilmikofenolat, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnemkoli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih depresije kostnega mozga.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivnimi zdravili, vključno z mofetilmikofenolatom, je povečana nevarnost za pojav oportunističnih okužb (bakterijskih, glivičnih, virusnih in protozojskih), za pojav okužb s smrtnim izidom in pojav sepse (glejte poglavje 4.8). Med oportunističnimi okužbami sta z virusom BK povezana nefropatija in z virusom JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Ti okužbi sta pogosto povezani z veliko skupno imunosupresivno obremenitvijo in imata lahko za posledico resna ali usodna stanja, ki jih morajo zdravniki upoštevati pri diferencialni diagnozi pri bolnikih z zavrtim imunskim sistemom z vedno slabšim delovanjem ledvic ali nevrološkimi simptomi.

Bolnike, ki prejemajo mikofenolat, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja mofetilmikofenolata, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom moramo napraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), moramo odmerke mofetilmikofenolata zmanjšati ali zdravljenje prekiniti.

Poročali so o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. Mehanizem za pojav PRCA, ki jo povzroči mofetilmikofenolat, je neznan. Do odprave PRCA lahko pride ob zmanjšanju odmerka ali ob prenehanju zdravljenja z mofetilmikofenolatom. Spremembe v zdravljenju z mofetilmikofenolatom pri prejemnikih presadka je mogoče uvesti le pod ustreznim nadzorom, da bi tako zmanjšali nevarnost zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.8).

Bolnike, ki prejemajo mikofenolat, moramo opozoriti, da so lahko cepljenja manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepljenje proti gripi je lahko koristno. Predpisovalci se morajo ravnati po nacionalnih smernicah za cepljenje proti gripi.

Opazili so povezavo mofetilmikofenolata s povečano incidenco neželenih dogodkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami črevesa. Bolnikom s hujšimi boleznimi prebavil v aktivnih fazah zato dajemo mofetilmikofenolat zelo previdno.

Mofetilmikofenolat je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Teoretično mofetilmikofenolata ne smemo dajati bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvaninfosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Ne priporočamo sočasnega dajanja mofetilmikofenolata in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso preučevali.

Ker holestiramin pomembno zmanjša AUC MPA, dajemo mofetilmikofenolat previdno bolnikom, ki sočasno jemljejo druga zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti mofetilmikofenolata.

Razmerja med tveganjem in koristjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s takrolimusom še niso bila ugotovljena (glejte tudi poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnih delovanj so bile opravljene samo pri odraslih.

Aciklovir: V primerjavi z dajanjem aciklovira samega so pri sočasni uporabi mofetilmikofenolata in aciklovira opazili večje koncentracije aciklovira v plazmi. Spremembe v farmakokinetiki MPAG (fenolni glukuronid mikofenolne kisline) - (koncentracija MPAG se je povečala za 8 %) so bile zelo majhne in jih ni mogoče obravnavati kot klinično pomembne. Ker so koncentracije MPAG v plazmi povečane pri zmanjšanem delovanju ledvic, prav tako pa tudi koncentracije aciklovira, pri mofetilmikofenolatu in acikloviru oziroma njunih predzdravilih, npr. valacikloviru, obstaja možnost, da tekmujejo za tubularno sekrecijo, zaradi česar lahko pride do nadaljnjega povečevanja koncentracij obeh snovi.

Antacidi in zaviralci protonske črpalke: pri sočasni uporabi mofetilmikofenolata in antacidov, kot so magnezijevi ali aluminijevi hidroksidi, in zaviralcev protonske črpalke, vključno z lansoprazolom in pantoprazolom, so opazili zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini. Pri primerjavi pogostnosti akutne zavrnitve presadka in pogostnosti izgube presadka pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom in so hkrati prejeli zaviralce protonske črpalke ter pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, vendar hkrati niso prejeli zaviralcev protonske črpalke, niso opazili pomembnejših razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo te ugotovitve na vse antacide, saj je bilo zmanjšanje izpostavljenosti v primerih, ko je bil mofetilmikofenolat uporabljen sočasno z magnezijevimi in aluminijevimi hidroksidi, bistveno manjše kot takrat, ko je bil mofetilmikofenolat uporabljen sočasno z zaviralci protonske črpalke.

Holestiramin: Dajanje 1,5 g mofetilmikofenolata (enkratni odmerek) zdravim prostovoljcem, ki so pred tem prejeli 4 g holestiramina trikrat na dan 4 dni, povzroči 40 % zmanjšanje AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi holestiramina in mikofenolata je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost mikofenolata zmanjšana.

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

Ciklosporin A: Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A. Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %.

Ganciklovir: Na podlagi rezultatov študije enkratnega odmerjanja priporočenih odmerkov peroralne oblike mofetilmikofenolata in intravenske oblike ganciklovirja in znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetiko mofetilmikofenolata (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin (ki tekmujeta v mehanizmih renalne tubularne sekrecije), povzročilo povečanje koncentracij MPAG in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov mofetilmikofenolata ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo mofetilmikofenolat in ganciklovir oziroma njegova predzdravila, npr. valganciklovir, je treba skrbno nadzorovati in upoštevati priporočila za odmerjanje ganciklovirja.

Peroralni kontraceptivi: Sočasno jemanje mikofenolata ni vplivalo na farmakokinetiko in farmakodinamiko peroralnih kontraceptivov (glejte tudi poglavje 5.2).

Rifampicin: Pri bolnikih, ki niso obenem jemali tudi ciklosporina, je sočasno zdravljenje z mofetilmikofenolat in rifampicinom povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini (MPA) (AUC_{0-12h}) za 18 % do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in ustrezno prilagoditi odmerke mofetilmikofenolata, da bi vzdrževali klinično učinkovitost, kadar se sočasno daje rifampicin.

Sirolimus: Pri bolnikih s presajeno ledvico, je sočasno dajanje mofetilmikofenolata in ciklosporina A (CsA) povzročilo za 30 do 50 % zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kombinacijo sirolimusa in podobnih odmerkov mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.4).

Sevelamer: Pri sočasnem dajanju mofetilmikofenolat in sevelamera so opazili zmanjšanje vrednosti C_{maks} mikofenolne kisline za 30 % in vrednosti AUC_{0-12} mikofenolne kisline za 25 brez vsakršnih kliničnih posledic (npr. zavrnitve presadka). Vendar pa je priporočljivo, da se mofetilmikofenolat daje najmanj eno uro pred oziroma tri ure po zaužitju sevelamera, da bi na ta način kolikor je le mogoče zmanjšali vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline (MPA). Nobenih podatkov ni o uporabi mofetilmikofenolata skupaj z drugimi snovmi, ki vežejo fosfate, razen za sevelamer.

Trimetoprim/sulfametoksazol: Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

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 MPA za približno 30 % po enkratnem odmerku mofetilmikofenolata.

Ciprofloksacin in amoksicilin s klavulansko kislino: Pri bolnikih s presajeno ledvico so v dneh, ki so neposredno sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom zdravila za približno 50 %. Ta učinek je pojemał z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po njihovi ukinitvi. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso natančen pokazatelj

sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka mofetilmikofenolata običajno ni treba spreminjati. Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben skrben kliničen nadzor.

Takrolimus: Pri bolnikih s presajenimi jetri, pri katerih so uvedli mofetilmikofenolat in takrolimus, se AUC in C_{max} mikofenolne kisline, aktivnega presnovka mofetilmikofenolata zaradi sočasnega dajanja takrolimusa nista znatno spremenila. Nasprotno so ugotovili približno 20% povečanje vrednosti AUC takrolimusa kadar so pri bolnikih, ki so prejeli takrolimus, predpisali večkratne odmerke mofetilmikofenolata (1,5 g dvakrat dnevno). Vendar pa se pri bolnikih s presajenimi ledvicami koncentracija takrolimusa ob sočasnem jemanju mofetilmikofenolata ni spremenila (glej poglavje 4.4).

Druge interakcije: Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo povečanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako lahko druge učinkovine, za katere je znano, da se izločajo s tubularno sekrecijo, tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako povečajo plazemske koncentracije mikofenolglukuronida ali drugih učinkovin, podvrženih tubularni sekreciji.

Živa cepiva: Živih cepiv se ne sme dajati bolnikom z oslabljenim imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Priporočamo, da zdravljenja z mofetilmikofenolatom ne uvedete, dokler ne izključite nosečnosti. Med zdravljenjem ter najmanj šest tednov po končani terapiji z mofetilmikofenolatom morajo bolnice uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.5). Bolnicam svetujemo, naj v primeru zanositve takoj obvestijo svojega zdravnika. Uporaba mofetilmikofenolata med nosečnostjo ni priporočljiva, omejena je za primere, ko ustreznega nadomestnega zdravljenja ni na voljo. Mofetilmikofenolat dajemo nosečnicam le v primeru, kadar pričakovana korist za mater odtehta tveganje za plod. Na voljo so omejeni podatki o uporabi mofetilmikofenolata pri nosečnicah. Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z malformacijo ušesa, to je nenormalno oblikovanim ali manjkajočim zunanjim/srednjim ušesom. Poročali so o primerih spontanih splavov pri bolnicah, ki so bile izpostavljene mofetilmikofenolatu. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Študije na podganah so pokazale, da se mofetilmikofenolat izloča v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se ta učinkovina v materino mleko izloča tudi pri ljudeh. Zaradi možnih resnih škodljivih vplivov mofetilmikofenolata na dojenčke, je mofetilmikofenolat pri doječih materah kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Farmakodinamični profil in neželeni učinki, o katerih so poročali, kažejo na to, da vpliv ni verjeten.

4.8 Neželeni učinki

Sledeče neželene učinke so opazili pri kliničnih preskušanjih:

Glavni neželeni učinki povezani z jemanjem mofetilmikofenolata v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi vključujejo drisko, levkopenijo, sepsa in bruhanje, opisali pa so tudi višjo incidenco določenih tipov okužb (glejte poglavje 4.4).

Malignosti:

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje s kombinacijami zdravil, vključno z mofetilmikofenolatom, obstaja povečano tveganje za nastanek limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4). Limfoproliferativne bolezni ali limfomi so se pojavili pri 0,6 % bolnikov, ki so dobivali mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g dnevno) skupaj z drugimi imunosupresivi v nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z ledvičnim (podatki za 2 g), srčnim ali jetrnim presadkom, ki so trajala vsaj eno leto. Pri 3,6 % bolnikov so opazili nemelanomski kožni rak, druge vrste malignosti pa so se pojavile pri 1,1 % bolnikov. Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnikom z jetrnim presadkom so sledili vsaj 1 leto, vendar pa manj kot 3 leta.

Oportunistične okužbe:

Pri vseh bolnikih s presadki je povečana nevarnost oportunističnih okužb, nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim (podatki za 2 g), srčnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih prejemali mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile mukokutane okužbe s kandido, sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %.

Otroci in mladostniki (stari od 2 do 18 let):

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov v klinični študiji, ki je zajela 92 otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so prejemali 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bila podobna neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so prejemali 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan. Naslednji neželeni učinki povezani z zdravljenjem pa so bili v primerjavi z odraslimi pogostejši pri otrocih in mladostnikih, zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več):

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejemajo mofetilmikofenolat kot del kombinacije imunosupresivnega režima zdravljenja, je v primerjavi z mlajšimi tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitev v prebavilih in pljučnega edema lahko večje.

Drugi neželeni učinki:

Neželeni učinki, ki so verjetno ali morebiti povezani z mofetilmikofenolatom, in so o njih poročali pri $\geq 1/10$ in pri $\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov, ki so prejemali mofetilmikofenolat v nadzorovanih kliničnih preskušanjih bolnikov s presajeno ledvico (podatki za 2 g), srcem ali presajenimi jetri, so navedeni v razpredelnici spodaj.

Neželeni učinki, verjetno ali možno povezani z mofetilmikofenolatom, ki so se pojavili pri bolnikih zdravljenih z mofetilmikofenolatom v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi pri kliničnih preskušanjih bolnikov z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

Neželeni učinki so znotraj organskih sistemov razvrščeni po pogostnosti v naslednje skupine:

Zelo pogosti $\geq (\geq 1/10) \geq$

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) \geq

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) \geq

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Vrsta organskega sistema		Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosto	sepsa, gastrointestinalna kandidoza, okužba urinarnega trakta, herpes simpleks, herpes zoster
	Pogosto	pljučnica, gripa, okužba respiratornega trakta, respiratorna moniliza, gastrointestinalna okužba, kandidoza, gastroenteritis, okužba, bronhitis, faringitis, sinuzitis, glivična okužba kože, kandidoza kože, vaginalna kandidoza, rinitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Zelo pogosto	–
	Pogosto	kožni rak, benigna neoplazma kože
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo pogosto	levkopenija, trombocitopenija, anemija
	Pogosto	pancitopenija, levkocitoza
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosto	–
	Pogosto	acidoza, hiperkaliemija, hipokaliemija, hiperglikemija, hipomagneziemija, hipokalciemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, protin, anoreksija
Psihiatrične motnje	Zelo pogosto	–
	Pogosto	agitacija, stanje zmedenosti, depresija, anksioznost, nenormalno mišljenje, nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosto	–

	Pogosto	konvulzije, hipertenzija, tremor, somnolenca, miastenjski sindrom, omotica, glavobol, parestezija, sprememba okusa
Srčne bolezni	Zelo pogosto	–
	Pogosto	tahikardija
Žilne bolezni	Zelo pogosto	–
	Pogosto	hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosto	–
	Pogosto	plevralni izliv, dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	Zelo pogosto	bruhanje, bolečina v trebuhu, diareja, navzea
	Pogosto	krvavitev v prebavilih, peritonitis, ileus, kolitis, ulkus na želodcu, ulkus na dvanajstniku, gastritis, ezofagitis, stomatitis, zaprtje, dispepsija, flatulenca, kolcanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosto	–
	Pogosto	hepatitis, zlatenica, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosto	–
	Pogosto	hipertrofija kože, izpuščaj, akne, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosto	–
	Pogosto	artralgija
Bolezni sečil	Zelo pogosto	–
	Pogosto	ledvična okvara
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosto	–
	Pogosto	edem, pireksija, mrzlica, bolečina, občutek neugodja, astenija
Preiskave	Zelo pogosto	–

	Pogosto	zvišani jetrni encimi, zvišan kreatinin v krvi, zvišana laktat-dehidrogenaza v krvi, zvišana sečnina v krvi, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zmanjšana telesna masa
--	---------	---

Opomba: V III. fazi študij preprečevanja zavrnitve presadka so zdravili 501 bolnika z ledvičnim presadkom (2 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).

Neželeni učinki, opaženi med trženjem zdravila:

Neželeni učinki, ki so se pojavili med trženjem mofetilmikofenolata, so podobni neželenim učinkom v nadzorovanih raziskavah bolnikov z ledvičnim, srčnim in jetrnim presadkom. Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v postmarketinškem obdobju, so opisani spodaj. V oklepajih je navedena njihova pogostnost, če je znana.

Prebavila: hiperplazija dlesni ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), kolitis vključno s kolitisom, ki ga povzroča citomegalovirus ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), pankreatitis ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in atrofija črevesnih resic.

Neželeni učinki, povezani z imunosupresijo: resne življenjsko nevarne okužbe, vključno z meningitisom, endokarditisom, tuberkulozo in atipično mikobakterijsko okužbo. Pri bolnikih, ki so se zdravili z imunosupresivi, vključno z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih z virusom BK povezane nefropatije, kot tudi z virusom JC povezane progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML).

Poročali so tudi o agranulocitozi ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$) in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki jemljejo mofetilmikofenolat, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih aplastične anemije in depresije kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

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

Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, so opažali 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 prejemajo mofetilmikofenolat, napačno razlaga kot znak okužbe.

Preobčutljivost:

Poročali so o primerih preobčutljivostne reakcije, vključno z angionevrotičnim edemom in anafilatično reakcijo.

Kongenitalne okvare: 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 imunosupresivi; nekateri od teh primerov so bili smrtni.

4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in med trženjem zdravila. Pri veliko teh primerov o neželenih dogodkih niso poročali. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih dogodkih, pa so ti sovpadali z znanim varnostnim profilom zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno supresijo imunskega sistema in povečalo dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba odmerjanje mofetilmikofenolata prekiniti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi s hemodializo odstranili klinično pomembne količine mikofenolne kisline ali mikofenolglukuronida. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je holestiramin, lahko odstranijo mikofenolno kislino z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, oznaka ATC: L04AA06.

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester MPA. MPA je močan, selektivni, nekompetitivni in reverzibilni zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze in tako zavira *de novo* sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. MPA ima močnejše citostatične učinke na limfocite kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B odločilno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko drugi tipi celic uporabljajo rešilne sintezne poti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira ter v celoti predsystemske presnove v aktivni presnovek, MPA. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrnitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje mofetilmikofenolata povezano s koncentracijo MPA. Srednja biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, temelječa na AUC MPA, znaša 94 % glede na intravenske oblike mofetilmikofenolata. Hrana ne vpliva na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom s presajeno ledvico, zmanjša pa največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) mikofenolne kisline za približno 40 %. Mofetilmikofenolata ne zasledimo v plazmi po peroralni uporabi. V klinično relevantnih koncentracijah je MPA 97 % vezana na plazemske albumine.

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije MPA 6 do 12 ur po odmerku ponovno povečajo. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo ponovnega enterohepatičnega obtoka.

MPA se večinoma presnove z glukuroniltransferazo v fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid - MPAG), ki ni farmakološko aktiven.

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot MPA izloča v urin. Peroralno zaužit in radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega 93 % s sečem in 6 % z blatom. Večina (87 %) zaužitega odmerka se je izločila v urin v obliki mikofenolglukuronida.

Pri koncentracijah, ki jih srečamo v kliničnih pogojih, MPA in MPAG ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah MPAG v plazmi (> 100 µg/ml) se majhne količine MPAG vendarle odstranijo.

V zgodnjem obdobju po presaditvi (do 40. dneva po presaditvi) je bila srednja AUC mikofenolne kisline pri bolnikih z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom za približno 30 % manjša, C_{max} pa za približno 40 % manjša v primerjavi s poznejšim obdobjem po presaditvi (3 do 6 mesecev po presaditvi).

Ledvična okvara:

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m²) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri zdravih prostovoljcih ali bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC MPAG po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem MPAG skozi ledvice. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro še niso proučevali. Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka:

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja AUC (0-12 ur) MPA s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja AUC (0-12 ur) MPAG pa je bila 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem presadka se lahko pojavi prehodno povečanje proste frakcije in koncentracije MPA v plazmi. Prilagajanje odmerkov mofetilmikofenolata ni potrebno.

Jetrna okvara:

Pri prostovoljcih z alkoholno jetrno cirozo procesi glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih niso bili pomembno spremenjeni zaradi bolezni jetrnega parenhima. Učinki jetrne bolezni na ta proces so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek pa se lahko pokaže pri nekaterih drugih jetrnih boleznih, pri katerih gre predvsem za poškodbe žolčnih izvodil, kot je npr. primarna biliarna ciroza.

Otroci in mladostniki (stari od 2 do 18 let):

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli mikofenolat v odmerku 1 g dvakrat na dan v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC mikofenolne kisline so bile v starostnih skupinah podobne v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več):

Farmakokinetike mofetilmikofenolata pri starejših bolnikih niso formalno preučevali.

Peroralni kontraceptivi:

Sočasno jemanje mofetilmikofenolata in peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (glejte tudi poglavje 4.5). V študiji je 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivov niso jemale) sočasno prejemale 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan in kombinirane kontraceptive, ki so vsebovali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 mg do 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) ali gestoden (0,05 mg do 0,10 mg). V treh zaporednih menstruacijskih ciklih niso opazili klinično pomembnih vplivov mikofenolata na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije LH, FSH in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil tumorogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah karcinogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C_{max}) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 2 g na dan, in 1,3- do 2-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (test na celicah mišjega limfoma *in vitro* ter mikronukleosni test mišjega kostnega mozga *in vivo*) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči prelome kromosomov. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim načinom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* testi za določanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

Mofetilmikofenolat ni vplival na fertilitnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan.

Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratno klinično izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom, in 1,3- do 2-kratno klinično izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. V študijah plodnosti in razmnoževanja so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat večja kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat večja kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. Pri samicah in nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na razmnoževanje ali plodnost.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkovna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat večja kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat večja kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom.

Glejte poglavje 4.6.

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost pri priporočenem odmerjanju 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom. Pri psih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju. Učinki na gastrointestinalni in renalni sistem skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemska izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Neklinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z neželenimi učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pri ljudeh, ki so zdaj dali podatke o varnosti zdravila, bolj relevantne za skupino bolnikov (glej poglavje 4.8).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina jedra:

mikrokristalna celuloza
povidon
smukec
magnezijev stearat
premrežen natrijev karmelozat

Vsebina obloge:

hipromeloza
hidroksipropilceluloza
titanov dioksid (E 171)
makrogol (400)
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PE/PVdDC/Al)
Velikosti pakiranj: 50, 150, 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ker se je pokazalo, da ima mofetilmikofenolat teratogene učinke pri podganah in kuncih, se tablet ne sme drobiti.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-2107/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

8.8.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.11.2012