

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Mofetilmikofenolat Arrow 250 mg trde kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapsula, trda.

Bel ali belkast prašek napolnjen v podolgovati trdi želatinasti kapsuli številka »1« z neprozornim modrim pokrovčkom in neprozornim rjavim telesom, z vtisnjeno črno oznako »MCM« na pokrovčku in »250« na telesu kapsule.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Mikofenolat je indiciran skupaj s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih z alogenim ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z mikofenolatom mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

##### **Uporaba pri presaditvi ledvic:**

*Odrasli:* peroralno dajanje mikofenolata 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/m<sup>2</sup>, peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Zdravilo Mofetilmikofenolat Arrow kapsule lahko predpišemo samo bolnikom, katerih telesna površina je vsaj 1,25 m<sup>2</sup>. Bolnikom s telesno površino med 1,25 in 1,5 m<sup>2</sup> predpišemo kapsule zdravila Mofetilmikofenolat Arrow v odmerku 750 mg dvakrat na dan (dnevni odmerek 1,5 g). Bolnikom s telesno površino nad 1,5 m<sup>2</sup> predpišemo kapsule zdravila Mofetilmikofenolat Arrow 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 2 let:* o varnosti in učinkovitosti pri otrocih, mlajših od dveh let, je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za navodila o odmerjanju, zato uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva.

### **Uporaba pri presaditvi srca:**

*Odrasli:* peroralno dajanje mikofenolata 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 mikofenolat intravensko, takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko mikofenolata. 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 (stari 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:**

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike moramo 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 z 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:**

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MFK). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline; zmanjšanje odmerkov ali prekinitvev zdravljenja z mikofenolatom ni potrebna. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov mikofenolata ni potrebno. Podatkov o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka ni.

## **4.3 Kontraindikacije**

Opazili so preobčutljivostne reakcije na mikofenolat (glejte poglavje 4.8), zato je kontraindiciran pri bolnikih s preobčutljivostjo za mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino.

Mikofenolat je kontraindiciran 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 mikofenolatom, so izpostavljeni povečanemu tveganju nastanka 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

nastanka kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

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

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z mikofenolatom, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepso (glejte poglavje 4.8). Oportunistične okužbe vključujejo nefropatijo, povezano z virusom BK in progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), povezano z virusom JC. Ti dve okužbi sta pogosto povezani z visokim celokupnim imunosupresivnim bremenom in lahko vodita v resna ali smrtna stanja. Zdravniki naj pomislijo nanju pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi.

Bolnike, ki prejemajo mikofenolat, je treba skrbno nadzorovati glede nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja mikofenolata, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z mikofenolatom 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 zdravljenje z mikofenolatom prekiniti ali opustiti.

Pri zdravljenju z mikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA - *pure red cell aplasia*). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. PRCA je lahko reverzibilna z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z mikofenolatom. Da bi bilo tveganje za zavrnitev presadka čim manjše, se sme spremembe v zdravljenju z mikofenolatom uvajati le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnike, ki prejemajo mikofenolat, moramo opozoriti, da so lahko cepiva 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 navodilih za cepljenje proti gripi.

Pri bolnikih, ki so prejeli mikofenolat, so opazili povišano 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 mikofenolat zelo previdno in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Mikofenolat je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Na podlagi teoretičnih osnov mikofenolata ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Ne priporočamo sočasnega dajanja mikofenolata in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso proučevali.

Ker holestiramin značilno zmanjša AUC mikofenolne kisline, dajemo mikofenolat previdno bolnikom, ki sočasno jemljejo druga zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok, zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti mikofenolata.

Razmerja med tveganjem in koristnostjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s takrolimusom ali sirolimusom niso raziskali (glejte tudi poglavje 4.5).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

**Aciklovir:** pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili zvečane koncentracije aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (fenolnega glukuronida mikofenolne kisline) (ki ga je bilo za 8 % več) so bile minimalne in jih ne smatramo za klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, obstaja možnost, da med mofetilmikofenolatom in aciklovirjem ali njegovim predzdravilom (npr. valaciklovirjem) prihaja do kompeticije pri tubularni sekreciji in dodatnega povečanja koncentracij obeh učinkovin.

**Antacidi in zaviralci protonske črpalke (PPI):** sočasno jemanje antacidov, kot sta magnezijev in aluminijev hidroksid ali zaviralcev protonske črpalke, vključno z lansoprazolom in pantoprazolom z mofetilmikofenolatom povzročijo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini. Primerjava hitrosti zavračanja transplanta ali izgube presadka med bolniki, ki so sočasno z mofetilmikofenolatom jemali zaviralce protonske črpalke, z bolniki, ki zaviralcev protonske črpalke niso jemali, ni pokazala značilnih razlik. Na podlagi teh podatkov lahko ugotovitve ekstrapoliramo na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti v primeru sočasnega jemanja mofetilmikofenolata in magnezijevega ali aluminijevega hidroksida znatno manjša, kot v primeru sočasnega jemanja mofetilmikofenolata z zaviralci protonske črpalke.

**Holestiramin:** če dajemo holestiramin 4 dni v odmerku 4 g trikrat na dan, ta zmanjša AUC mikofenolne kisline po enkratnem peroralnem vnosu 1,5 g mofetilmikofenolata za približno 40 % (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 mikofenolata.

**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 mikofenolata (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin, ki tekmujeta v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo povečanje koncentracij mikofenolglukuronida in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov mikofenolata ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo mikofenolat in ganciklovir oziroma njegova predzdravila (npr. valganciklovir), je treba skrbno nadzorovati in proučiti odmerjanje ganciklovirja.

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

**Rifampicin:** pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno dajanje mikofenolata in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-12h}$ ) za 18 do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov mikofenolata za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

**Sirolimus:** pri bolnikih z ledvičnim presadkom je sočasno dajanje mikofenolata in ciklosporina A povzročilo za 30 do 50 % manjšo izpostavljenost mikofenolni kislini v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kombinacijo sirolimusa in podobnih odmerkov mikofenolata (glejte tudi poglavje 4.4).

**Sevelamer:** pri sočasnem dajanju mikofenolata in sevelamerja so opazili zmanjšanje  $C_{\max}$  mikofenolne kisline za 30 % in  $AUC_{0-12h}$  mikofenolne kisline za 25 %, kliničnih posledic (zavrnitve presadka) pa ni bilo. Vseeno je priporočljivo, da dajemo mikofenolat vsaj eno uro pred ali tri ure po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju mikofenolata z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.

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

**Norfloksacin in metronidazol:** pri dajanju mikofenolata 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 mikofenolata.

**Ciprofloksacin in amoksicilin s klavulansko kislino:** pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksicilinom 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 njihovi ukinitvi. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka mikofenolata ponavadi ni potrebno spreminjati. Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

**Takrolimus:** pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli mikofenolat in takrolimus, sprememba  $AUC$  in  $C_{\max}$  mikofenolne kisline, aktivnega presnovka mikofenolata, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa ni bila pomembna. Nasprotno, po dajanju večkratnih odmerkov mikofenolata (1,5 g dvakrat na dan) bolnikom, ki so jemali takrolimus, se je  $AUC$  takrolimusa povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa mikofenolat ni spremenil koncentracije takrolimusa (glejte tudi 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 so podvržene renalni tubularni sekreciji, tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako zvišajo plazemske koncentracije mikofenolglukuronida ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

**Živa cepiva:** živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabeлим imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

#### 4.6 Nosečnost in dojenje

Pred začetkom zdravljenja z mikofenolatom je treba izključiti nosečnost. Pred in med zdravljenjem ter najmanj šest tednov po končani terapiji z mikofenolatom, morajo bolnice uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.5). Bolnicam je treba naročiti, naj v primeru zanositve takoj obvestijo svojega zdravnika.

Uporaba mikofenolata med nosečnostjo ni priporočljiva, rezervirana je za primere, ko ustrežnejšega nadomestnega zdravljenja ni na voljo. Mikofenolat dajemo nosečnicam le v primeru, kadar pričakovana korist za mater prevlada nad tveganjem za plod. Na voljo so omejeni podatki o uporabi mikofenolata pri nosečnicah. Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z mikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z malformacijo ušesa, to je nenormalno oblikovanim ali manjkajočim zunanjim/srednjim ušesom. Pri bolnicah, ki so se zdravile z mikofenolatom, so

poročali o primerih spontanih splavov. Študije pri živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

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

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja 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 mikofenolata 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:**

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z mikofenolatom, so izpostavljeni večjemu tveganju 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 mikofenolat (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 nadziranih kliničnih preskušanjih prejeli mikofenolat (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 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 kliničnih študijah, ki so zajele 92 otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bila podobna neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 1 g mikofenolata 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 mikofenolat kot del kombinacije imunosupresivnega režima, 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 možno povezani z mikofenolatom in so se pojavili pri  $\geq 1/10$  in pri  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  bolnikov, zdravljenih z mikofenolatom v nadziranih kliničnih preskušanjih bolnikov z ledvičnim (podatki za 2 g), srčnim ali jetrnim presadkom, so naštetih v spodnji preglednici.

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

Neželeni učinki so znotraj organskih sistemov razvrščeni po pogostnosti v naslednje skupine: 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  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>		<b>Neželeni učinki</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	sepsa, gastrointestinalna kandidoza, okužba sečil, herpes simpleks, herpes zoster
	pogosti	pljučnica, gripa, okužba dihal, respiratorna moniliza, gastrointestinalna okužba, kandidoza, gastroenteritis, okužba, bronhitis, faringitis, sinuzitis, glivična okužba kože, kandidoza kože, nožnična kandidoza, rinitis
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)	zelo pogosti	-
	pogosti	kožni rak, benigna neoplazma kože
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	levkopenija, trombocitopenija, anemija
	pogosti	pancitopenija, levkocitoza
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	-
	pogosti	acidoza, hiperkaliemija, hipokaliemija, hiperglikemija, hipomagnezemija, hipokalcemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, protin, anoreksija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	-
	pogosti	agitacija, stanje zmedenosti, depresija, anksioznost, nenormalno mišljenje, nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	-
	pogosti	konvulzije, hipertoničnost, tremor, somnolenca, miastenjski sindrom, omotica, glavobol, parestezija, sprememba okusa
Srčne bolezni	zelo pogosti	-

	pogosti	tahikardija
Žilne bolezni	zelo pogosti	-
	pogosti	hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	-
	pogosti	plevralni izliv, dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje, bolečina v trebuhu, diareja, navzea
	pogosti	krvavitev v prebavilih, peritonitis, ileus, kolitis, razjeda na želodcu, razjeda na dvanajstniku, gastritis, ezofagitis, stomatitis, zaprtje, dispepsija, flatulenca, kolcanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	-
	pogosti	hepatitis, zlatenica, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	-
	pogosti	hipertrofija kože, izpuščaj, akne, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	-
	pogosti	artralgija
Bolezni sečil	zelo pogosti	-
	pogosti	ledvična okvara
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	-
	pogosti	edem, pireksija, mrzlica, bolečina, občutek neugodja, astenija
Preiskave	zelo pogosti	-
	pogosti	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 ledvičnega, srčnega in jetrnega presadka so vključili 501 (2 g mikofenolata na dan), 289 (3 g mikofenolata na dan) in 277 (2 g i.v./3 g peroralne oblike mikofenolata na dan) bolnikov.

***Neželeni učinki, opaženi med trženjem zdravila:***

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

**Prebavila:**



Gingivalna hiperplazija ( $\geq 1/100$  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 črevesne sluznice.

#### **Neželeni učinki, povezani z imunosupresijo:**

Resne življenjsko nevarne okužbe vključno z meningitisom, endokarditisom, tuberkulozo in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z mikofenolatom, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC. Poročali so tudi o agranulocitozi ( $\geq 1/1.000$  do  $\leq 1/100$ ) in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki jemljejo mikofenolat, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z mikofenolatom, so poročali o primerih aplastične anemije in depresije kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni.

#### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema:**

Pri zdravljenju z mikofenolatom so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z mikofenolatom, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšo funkcijo nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi predstavljajo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosupresiranih bolnikih, kot so ti, ki prejemajo mikofenolat, napačno razlaga kot znak okužbe.

#### **Preobčutljivost:**

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

#### **Kongenitalne okvare:**

Glejte poglavje 4.6.

#### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:**

Pri bolnikih, ki so dobivali mikofenolat skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri 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 mikofenolata 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 (glejte poglavje 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti,  
oznaka ATC: L04AA06

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kisline. Mikofenolna kislina je močan, selektivni, nekompetitivni in reverzibilni zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze in tako zavira *de novo* sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. Mikofenolna kislina ima večji citostatični učinek 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 predsistemsko presnovi v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrnitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje mikofenolata povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Povprečna biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, temelječa na AUC mikofenolne kisline, znaša 94 % glede na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom s presajeno ledvico, ne vpliva, 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 mikofenolna kislina 97 % vezana na plazemske albumine.

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

Mikofenolna kislina se večinoma presnovi z glukuronil transferazo v fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid), ki pa ni farmakološko aktiven.

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina 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 kliničnih koncentracijah mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi ( $> 100 \mu\text{g/ml}$ ) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo.

V zgodnjem obdobju po presaditvi (do 40. dneva po presaditvi) je 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 m<sup>2</sup>) povprečna AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večja kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bila povprečna AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večja kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemale z znanim izločanjem mikofenolglukuronida 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<sub>(0-12 ur)</sub> mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Povprečna AUC<sub>(0-12 ur)</sub> mikofenolglukuronida 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 povišanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilagajanje odmerkov mikofenolata ni potrebno.

### **Jetрна 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/m<sup>2</sup> 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 vseh starostnih skupinah v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi podobne.

### **Starejši bolniki (stari 65 let ali več):**

Farmakokinetičnih parametrov mikofenolata pri starejših bolnikih niso proučevali.

### **Peroralni kontraceptivi:**

Sočasno jemanje mikofenolata 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 mikofenolata 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 kancerogen. Največji preizkušeni odmerek v živalskih študijah karcinogenosti 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  $C_{max}$ ) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfomski preskus ter *in vivo* mišji mikronukleosni test kostnega mozga) 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 fertilnost 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 pri podganjih samicah so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan 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 tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna 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 reproduktivnost ali fertilnost.

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 ali manj kot 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna 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 prebavila in ledvice skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemska izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Ne klinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z neželenimi učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejši (glej poglavje 4.8).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### ***Vsebina kapsule:***

predgelirani škrob (koruzni)  
povidon (K-90)  
premrežen natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

***Ovojnica kapsule:***

*Pokrovček:*

indigotin (E 132)  
titanov dioksid (E 171)  
želatina  
natrijev lavrilsulfat

*Telo:*

rdeči železov oksid (E 172)  
rumeni železov oksid (E 172)  
titanov dioksid (E 171)  
želatina  
natrijev lavrilsulfat

*Črnilo vsebuje:*

šelak  
črni železov oksid (E 172)

kalijev hidroksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisne omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pakiranja s PVC-PVdC/Alu pretisnimi omoti.

Škatle vsebujejo 100 ali 300 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, kapsul zdravila Mofetilmikofenolat Arrow ne smemo odpirati in drobiti. Vdihavanju ali neposrednemu stiku praška s kožo ali sluznico se je treba izogibati. Če pride do stika s praškom, je potrebno temeljito izpiranje z vodo in milom, oči pa izpiramo le z vodo.

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

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Arrow ApS  
Sankt Peders Stræde 2,1., 4000 Roskilde,  
Danska

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

5363-I-1188/11

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

Pridobitev dovoljenja za promet: 15. 12. 2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26.11.2012