

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Mofetilmikofenolat Mylan 500 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rožnate, filmsko obložene, ovalne, bikonveksne tablete z zaobljenimi robovi in vtisnjeno oznako "MYLAN" na eni strani in "472" na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofetilmikofenolat Mylan je indicirano v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitev presadka pri bolnikih z alogenim ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

#### Odmerjanje

*Uporaba pri presaditvi ledvic*

#### Odrasli

Peroralno dajanje zdravila Mofetilmikofenolat Mylan 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).

#### Pediatrična populacija (od 2 do 18 let)

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je 600 mg/m<sup>2</sup> telesne površine, peroralno, dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Zdravilo Mofetilmikofenolat Mylan lahko v odmerku 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g) predpišemo samo bolnikom s telesno površino večjo od 1,5 m<sup>2</sup>. Ker se v tej starostni skupini, v primerjavi z odraslimi bolniki, nekateri neželeni učinki pojavljajo pogosteje (glejte poglavje 4.8), bo morda potrebno začasno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike, vključno z resnostjo neželenega učinka.

#### Pediatrična populacija (< 2 leti)

O varnosti in učinkovitosti zdravila pri otrocih, mlajših od dveh let, je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za ustrezna navodila o odmerjanju, zato uporaba tega zdravila v tej starostni skupini ni priporočljiva.

*Uporaba pri presaditvi srca*

### Odrasli

Peroralno dajanje zdravila Mofetilmikofenolat Mylan 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).

### Pediatrična populacija

Za pediatrične bolnike s srčnim presadkom ni podatkov.

### *Uporaba pri presaditvi jeter*

### Odrasli

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati zdravilo Mofetilmikofenolat Mylan intravensko. Takoj, ko je bolnik sposoben to prenesti, pa nadaljujemo s peroralno obliko zdravila Mofetilmikofenolat Mylan. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

### Pediatrična populacija

Za pediatrične bolnike z jetrnim presadkom ni podatkov.

### *Uporaba pri posebnih populacijah*

### Starejši bolniki (≥ 65 let)

Priporočeni odmerek za starejše bolnike z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan. Za starejše bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom pa je priporočeni odmerek 1,5 g dvakrat dnevno.

### Ledvična okvara

Bolnikom z ledvičnim presadkom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 kronično ledvično okvaro ni podatkov.

### Huda jetrna okvara

Bolnikom z ledvičnim presadkom s hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni podatkov.

### Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MPA = mycophenolic acid). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline; zmanjšanje odmerkov ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Mylan ni potrebno. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Mylan ni potrebno. Podatkov o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka ni.

### Način uporabe

peroralna uporaba

### *Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Ker je mofetilmikofenolat pokazal teratogene učinke pri podganah in kuncih, tablet zdravila Mofetilmikofenolat Mylan ni dovoljeno drobiti.

## **4.3 Kontraindikacije**

Opazili so preobčutljivostne reakcije na mofetilmikofenolat (glejte poglavje 4.8). Zato je zdravilo Mofetilmikofenolat Mylan kontraindicirano pri bolnikih s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Mofetilmikofenolata ni dovoljeno dajati ženskam v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

Zdravljenje z mofetilmikofenolatom lahko pri ženskah v rodni dobi uvedemo šele po potrditvi negativnega izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).

Zdravljenje z mofetilmikofenolatom med nosečnostjo ni dovoljeno, razen če ni na voljo ustreznega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).

Mofetilmikofenolata ni dovoljeno dajati ženskam, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Neoplazme

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z mofetilmikofenolatom, so izpostavljeni povečanemu tveganju za nastanek limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti na koži (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj povezano z intenzivnostjo in trajanjem imunosupresije kot z uporabo določene učinkovine.

Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja za nastanek kožnega raka je, da bolniki omejijo izpostavljenost soncu in UV-svetlobi tako, da uporabljajo zaščitno obleko in sončno kremo z visokim zaščitnim faktorjem.

##### Okužbe

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z mofetilmikofenolatom, imajo povečano tveganje za pojav oportunističnih okužb (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtnih okužb in sepse (glejte poglavje 4.8). Takšne okužbe vključujejo latentno virusno reaktivacijo, npr. virusa hepatitisa B ali 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 prenašalcih, ki so se zdravili z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtna stanja, ki jih morajo zdravniki upoštevati pri postavljanju diagnoze imunosuprimiranim bolnikom, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi.

Pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so v povezavi s ponavljajočimi se okužbami poročali o primerih hipogamaglobulinemije. V nekaterih od teh primerov so se, po zamenjavi mofetilmikofenolata z alternativnim imunosupresivom, vrednosti serumskih IgG normalizirale. Pri bolnikih, ki jemljejo mofetilmikofenolat, in pri katerih se okužbe ponavljajo, je potrebno izmeriti serumske vrednosti imunoglobulinov. V primeru trajne klinično pomembne hipogamaglobulinemije je potrebno, ob upoštevanju močnega citostatičnega učinka mofetilmikofenolata na limfocite T in B, razmisliti o ustreznih kliničnih ukrepih.

Objavljeni so bili primeri bronhiektazije pri odraslih in otrocih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaterih od teh primerov je zamenjava mofetilmikofenolata z drugim imunosupresivom povzročila izboljšanje dihalnih simptomov. Tveganje za bronhiektazijo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z direktnim učinkom na pljuča. Posamezna poročila navajajo tudi pojav intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih pljučni simptomi, kot sta kašelj in dispneja, vztrajajo, je priporočljivo pregledati.

##### Kri in imunski sistem

Bolnike, ki prejemajo mofetilmikofenolat, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja samega mofetilmikofenolata, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali kombinacije teh vzrokov. Bolnikom, ki jemljejo mofetilmikofenolat, moramo napraviti preiskavo celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu zdravljenja in nato enkrat mesečno prvo leto. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), je lahko primerna prekinitev ali ukinitve mofetilmikofenolata.

Pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. Zmanjšanje odmerka ali prenehanje zdravljenja z mofetilmikofenolatom lahko razrešita ta pojav. Spremembe v zdravljenju z mofetilmikofenolatom je pri bolnikih s prejetimi presadki mogoče uvesti le pod ustreznim nadzorom. Le tako se lahko zmanjša tveganje za zavrnitev presadka (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo mofetilmikofenolat, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali o katerem koli drugem znaku depresije kostnega mozga.

Bolnikom je treba razložiti, da so lahko med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom cepiva manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepljenje proti gripi je lahko koristno. Zdravnik mora upoštevati nacionalne smernice za cepljenje proti gripi.

#### Prebavila

Mofetilmikofenolat je bil povezan s povečano pojavnostjo neželenih dogodkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami. Bolnikom z aktivno hudo boleznijo prebavil dajemo mofetilmikofenolat zelo previdno.

Mofetilmikofenolat je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Zato mofetilmikofenolata ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

#### Medsebojno delovanje

Pri prehodu iz kombiniranega zdravljenja, ki vključuje imunosupresive, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. sirolimus, belatacept) ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi v spremembe v izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila drugih razredov, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, npr. holestiramin, je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.5).

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

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

#### Posebne populacije

Starejši bolniki imajo lahko v primerjavi z mlajšimi bolniki povečano tveganje za pojav neželenih učinkov, kot so določene okužbe (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), morebitne krvavitve v prebavilih ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

#### Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je pri ljudeh zelo teratogen. Po izpostavljenosti MMF med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (45 do 49 %) in prirojenih malformacijah (ocenjena stopnja 23 do 27 %). Mofetilmikofenolat je zato kontraindiciran med nosečnostjo, razen če ni na voljo ustreznega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka. Ženske bolnice v rodni dobi je potrebno seznaniti o morebitnih tveganjih in priporočilih, navedenih v poglavju 4.6 (npr. glede učinkovitih metod kontracepcije in preverjanja nosečnosti), ki se jih morajo držati pred, med in po zaključku zdravljenja z mofetilmikofenolatom. Zdravniki se morajo prepričati, da ženske, ki se zdravijo z mofetilmikofenolatom, razumejo morebitno tveganje za nerojenega otroka, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije ter nujnost takojšnjega posveta z zdravnikom v primeru možne zanositve.

#### Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko 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 zdravilom Mofetilmikofenolat Mylan 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.

#### Izobraževalno gradivo

Da bi bolnikom zagotovili dodatne pomembne informacije o varnosti zdravila in jim pomagali pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pripravil izobraževalno gradivo in ga razdelil zdravstvenemu osebju. Izobraževalno gradivo bo bolnikom v pomoč pri krepitevi zavesti o teratogenosti mofetilmikofenolata, v njem bodo našli nasvete o metodah kontracepcije pred začetkom zdravljenja in navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati ženskim bolnicam v rodni dobi ter, če je to potrebno, tudi moškim bolnikom, popolne informacije o teratogenem tveganju in o ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

#### Dodatni previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom ter najmanj 6 tednov po zaključku zdravljenja bolniki ne smejo darovati krvi. Med zdravljenjem in 90 dni po zaključku zdravljenja z mofetilmikofenolatom moški ne smejo darovati sperme.

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

#### Aciklovir

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili povečane koncentracije aciklovirja v plazmi, v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (fenolnega glukuronida mikofenolne kisline; zvišanje MPAG za 8 %) 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 tekmovanja za tubularno sekrecijo, kar lahko vodi do dodatnega povečanja koncentracije obeh učinkovin.

#### Antacidi in zaviralci protonske črpalke (PPI)

Ob sočasnem jemanju mofetilmikofenolata in antacidov (kot sta magnezijev in aluminijev hidroksid) ter zaviralcev protonske črpalke (vključno z lansoprazolom in pantoprazolom) so opazili zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini (MPA). Primerjave deležev zavrnitve presadka in deležev izgube presadka pri bolnikih, ki so sočasno jemali mofetilmikofenolat in PPI in pri bolnikih, ki so jemali samo mofetilmikofenolat, pa niso pokazale značilnih razlik.

Omenjeni podatki podpirajo ekstrapolacijo teh ugotovitev na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti v primeru sočasnega jemanja mofetilmikofenolata in antacidov (magnezijev ali aluminijev hidroksid) znatno manjše kot v primeru sočasnega jemanja mofetilmikofenolata in PPI.

#### 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 mofetilmikofenolata je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost mofetilmikofenolata 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 (CsA). Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %. Ciklosporin A vpliva na enterohepatični obtok mikofenolne kisline in s tem zmanjša izpostavljenost

mikofenolni kislini za 30 – 50 %, pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z mofetilmikofenolatom in ciklosporinom A, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.4). Obratno je pri prehodu z zdravljenja s ciklosporinom A na enega od imunosupresivov, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti mikofenolni kislini.

#### Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in mofetilmikofenolata se je koncentracija mikofenolne kisline zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje mikofenolne kisline 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

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 mikofenolglukuronida 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 proučiti priporočila za odmerjanje ganciklovirja.

#### Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje mofetilmikofenolata ni vplivalo na farmakokinetiko in farmakodinamiko peroralnih kontraceptivov (glejte tudi poglavje 5.2).

#### Rifampicin

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

#### Sevelamer

Pri sočasnem dajanju mofetilmikofenolata in sevelamerja so opazili zmanjšanje  $C_{max}$  mikofenolne kisline za 30 % in  $AUC_{0-12h}$  mikofenolne kisline za 25 %, a brez kliničnih posledic (zavrnitve presadka). Vseeno je priporočljivo, da dajemo mofetilmikofenolat vsaj eno uro pred ali tri ure po dajanju sevelamerja in s tem zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju mofetilmikofenolata z drugimi vezalci fosfatov, razen s sevelamerjem.

#### Trimetoprim/sulfametoksazol

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

#### Norfloksacin in metronidazol

Pri dajanju mofetilmikofenolata skupaj z norfloksacinom ali z 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.

#### 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 pojemał z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotika. Sprememba koncentracije pred naslednjim odmerkom morda ni 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 skrben klinični nadzor.

#### Takrolimus

Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli mofetilmikofenolat in takrolimus, AUC in  $C_{max}$  mikofenolne kisline, aktivnega presnovka mofetilmikofenolata, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa, nista bili značilno spremenjeni. Nasprotno pa se je po dajanju večkratnih odmerkov mofetilmikofenolata (1,5 g dvakrat na dan) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, AUC takrolimusa povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa mofetilmikofenolat ni spremenil koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Druge interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo zvišanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako lahko druge učinkovine, za katere je znano, da so podvržene renalni tubularni sekreciji, tekmujejo z mikofenolglukuronidom in povečajo plazemske koncentracije mikofenolglukuronida ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

#### 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).

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata 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 Mylan 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

Uporaba mofetilmikofenolata med nosečnostjo je kontraindicirana, razen v primeru, ko ni na voljo ustreznega alternativnega zdravljenja za preprečevanje zavrnitve presadka. Zdravljenja ne smemo uvesti, dokler ni potrjen negativen rezultat testa nosečnosti, da se izognemo nenamerni uporabi med nosečnostjo.

Reproduktivno sposobne ženske bolnice je potrebno na začetku zdravljenja seznaniti s povečanim tveganjem za izgubo nosečnosti in prirojene nepravilnosti ploda in jim svetovati glede načrtovanja nosečnosti oz. preprečevanja zanositve.

Pred začetkom zdravljenja z mofetilmikofenolatom morajo bolnice v rodni dobi opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna, z namenom, da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mikofenolatu. Priporočljivo je, da se drugi test izvede 8 do 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 potrebno ponavljati po potrebi (npr. po obvestilu o vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je potrebno pogovoriti z bolnico. Bolnicam je potrebno naročiti, da se v primeru zanositve o tem nemudoma posvetujejo z zdravnikom.

Mofetilmikofenolat je pri ljudeh močno teratogen, zato je pri izpostavljenosti med nosečnostjo povečano tveganje za spontane splave in prirojene nepravilnosti:

- O spontanah splavih so poročali pri 45 do 49 % nosečnic, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, v primerjavi z med 12 in 33 % pri nosečnicah s presajenim solidnim organom, ki so jemale druge imunosupresive.
- Na osnovi literaturnih podatkov so se nepravilnosti pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu (v primerjavi z 2 – 3 % živorojenih otrok v celotni populaciji in v primerjavi s 4 do 5 % živorojenih otrok mater s presajenim solidnim organom, ki so jemale druge imunosupresive (ne mofetilmikofenolata).

V obdobju trženja zdravila so pri otrocih mater, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu v kombinaciji z ostalimi imunosupresivi, poročali o prirojjenih nepravilnostih, vključno s poročili o več nepravilnostih. Najpogosteje so poročali o naslednjih nepravilnostih:

- nepravilnosti ušesa (npr. o nepravilni obliki ali odsotnosti zunanjšega ušesa), atrezija zunanjšega sluhovoda (srednjega ušesa);
- nepravilnosti obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem;
- nepravilnosti očesa (npr. kolobom);
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt;
- nepravilnosti prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- traheo-efofagealne nepravilnosti (npr. efofagealna atrezija);
- nepravilnosti živčnega sistema, kot je spina bifida;
- nepravilnosti ledvic.

Poleg tega so poročali o posameznih primerih naslednjih nepravilnosti:

- mikroftalmija;
- prirojena cista horioidnega pleksusa;
- ageneza septum pelluciduma;
- ageneza 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 podgan. Ni znano, ali se mofetilmikofenolat izloča v materino mleko tudi pri ljudeh. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mofetilmikofenolata na dojene novorojence, je zdravlilo kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

#### Moški bolniki

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

Mofetilmikofenolat je močno teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu.

Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, 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 zdravilom Mofetilmikofenolat Mylan spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočnejo 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 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

### Naslednji neželeni učinki zajemajo neželene učinke iz kliničnih preskušanj

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

### Maligne spremembe

Bolniki, ki prejemajo kombinirano zdravljenje z imunosupresivi, vključno z mofetilmikofenolatom, imajo povečano tveganje za nastanek limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4). V nadzorovanih kliničnih preskušanjih na bolnikih z ledvičnim (podatki za 2 g), srčnim in jetrnim presadkom, ki so trajala vsaj eno leto, sta se limfoproliferativna bolezen ali limfom pojavila pri 0,6 % bolnikov, ki so dobivali mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g dnevno) v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. Pri 3,6 % bolnikov so opazili nemelanomske kožne rake, pri 1,1 % bolnikov pa druge vrste malignosti. Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v pojavnosti malignosti, v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnike z jetrnim presadkom so spremljali vsaj 1 leto, vendar manj kot 3 leta.

### Oportunistične okužbe

Pri vseh bolnikih s presadki obstaja večje tveganje za pojav oportunističnih okužb; tveganje narašča s celokupnim imunosupresivnim bremenom (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 prejeli mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile glivična okužba (*Candida mucocutaneus*), CMV sindrom/viremija in okužba s Herpes simplex. Delež bolnikov s CMV sindromom/viremijo je znašal 13,5 %.

### Pediatrična populacija (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 bili podobni neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan. Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, ki so bili v pediatrični populaciji, zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let, pogostejši kot pri odraslih bolnikih, pa so: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

### Starejši bolniki (≥ 65 let)

Starejši bolniki (≥ 65 let) imajo lahko v splošnem večje tveganje za pojav neželenih učinkov zaradi imunosupresije. Pri starejših bolnikih, ki prejemajo mofetilmikofenolat kot del kombiniranega imunosupresivnega režima, lahko obstaja večje tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), možnih krvavitev v prebavilih in pljučnega edema, v primerjavi z mlajšimi posamezniki.

### *Drugi neželeni učinki*

Neželeni učinki, ki so verjetno ali možno povezani z mofetilmikofenolatom in so se pojavili pri ≥ 1/10 in pri ≥ 1/100 do < 1/10 bolnikov, zdravljenih z mofetilmikofenolatom v nadzorovanih kliničnih preskušanjih na bolnikih z ledvičnim (podatki za 2 g), srčnim ali jetrnim presadkom, so naštetih v spodnji preglednici.

### **Neželeni učinki, verjetno ali možno povezani z mofetilmikofenolatom, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom 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 (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem		Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	sepsa, gastrointestinalna kandidoza, okužba urinarnega trakta, herpes simplex, herpes zoster
	pogosti	pljučnica, gripa, okužba respiratornega trakta, respiratorna moniliaza, 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)	pogosti	kožni rak, benigne kožne novotvorbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	levkopenija, trombocitopenija, anemija
	pogosti	pancitopenija, levkocitoza
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	acidoza, hiperkaliemija, hipokaliemija, hiperglikemija, hipomagneziemija, hipokalcemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, protin, anoreksija
Psihiatrične motnje	pogosti	agitacija, stanje zmedenosti, depresija, anksioznost, nenormalno mišljenje, nespečnost
Bolezni živčevja	pogosti	konvulzije, hipertonijska, tremor, somnolenca, miastenjski sindrom, omotica, glavobol, parestezija, motnje okušanja
Srčne bolezni	pogosti	tahikardija
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	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	pogosti	hepatitis, zlatenica, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	pogosti	hipertrofija kože, izpuščaj, akne, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija
Bolezni sečil	pogosti	ledvična okvara
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	edem, pireksija, mrzlica, bolečina, slabo počutje, astenija
Preiskave	pogosti	povečana vrednost jetrnih encimov, povečana vrednost kreatinina v krvi, povečana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi, povečana vrednost sečnine v krvi, povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zmanjšana telesna masa

Opomba: V III. fazi študij preprečevanja zavrnitve presadka so vključili 501 (2 g mofetilmikofenolata na dan) bolnika z ledvičnim presadkom, 289 (3 g mofetilmikofenolata na dan) bolnikov s srčnim presadkom in 277 (2 g i.v./3 g peroralne oblike mofetilmikofenolata na dan) bolnikov z jetrnim presadkom.

#### Naslednji neželeni učinki zajemajo neželene učinke iz obdobja trženja zdravila

Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja mofetilmikofenolata, so podobni neželenim učinkom v nadzorovanih študijah na bolnikih z ledvičnim, srčnim in jetrnim presadkom. Dodatni

neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila, so opisani spodaj. V oklepajih je navedena njihova pogostnost, če je znana.

#### *Bolezni prebavil*

Gingivalna hiperplazija ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), kolitis, vključno s citomegalovirusnim kolitisom ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), pankreatitis ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in atrofija črevesne sluznice.

#### *Okužbe*

Resne življenjsko nevarne okužbe, vključno z meningitisom, endokarditisom, tuberkulozo in atipično mikobakterijsko okužbo.

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.

Poročali so tudi o agranulocitozi ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) 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*

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

Pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo. 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 imunosuprimiranih bolnikih, kot so ti, ki prejemajo mofetilmikofenolat, napačno razlaga kot znak okužbe.

#### *Preobčutljivost*

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

#### *Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju*

Pri bolnicah, ki so bile izpostavljene mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju, so poročali o primerih spontanah splavov (glejte poglavje 4.6).

#### *Prirojene, družinske in genetske okvare*

V obdobju trženja zdravila so pri otrocih bolnic, ki so bile izpostavljene mofetilmikofenolatu v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, opažali prirojene nepravilnosti (glejte poglavje 4.6).

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

Pri bolnikih, ki so dobivali mofetilmikofenolat skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri so bili smrtni. Poročali so tudi o primerih bronhiektazije pri otrocih in odraslih.

#### *Bolezni imunskega sistema*

Pri bolnikih, ki so prejemali mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o hipogamaglobulinemiji.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila. V številnih primerih prevelikega odmerjanja niso poročali o neželenih učinkih. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih učinkih, 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 (glejte poglavje 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

#### Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil 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 močnejši citostatični učinek na limfocite kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B močno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko druge vrste celic uporabljajo reševalne sintezne poti.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in obsežno absorbira ter v celoti predsistemske presnovi v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrinitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje mofetilmikofenolata povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Povprečna biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, ki temelji na AUC mikofenolne kisline, znaša 94 %, glede na intravensko obliko mofetilmikofenolata. Hrana na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom z ledvičnim presadkom, ne vpliva, zmanjša pa  $C_{max}$  mikofenolne kisline za 40 %. Mofetilmikofenolata ne zasledimo v plazmi po peroralni uporabi.

#### Porazdelitev

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka je približno 6 do 12 ur po odmerku običajno opazen sekundarni porast koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo enterohepatičnega ponovnega obtoka. Pri klinično relevantnih koncentracijah je 97 % mikofenolne kisline vezane na plazemske albumine.

### Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnovi z glukuronil transferazo (izooblika UGT1A9) v fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid), ki pa ni farmakološko aktiven. *In vivo* se mikofenolglukuronid pretvori nazaj v prosto mikofenolno kislino preko enterohepatičnega ponovnega obtoka. Pri tem nastajajo tudi manjše količine acilglukuronida. Acilglukuronid je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekatere neželene učinke mofetilmikofenolata (diareja, levkopenija).

### Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina izloči z urinom. Peroralno zaužit radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega 93 % z urinom in 6 % z blatom. Večina (okrog 87 %) zaužitega odmerka se izloči z urinom v obliki mikofenolglukuronida.

Pri koncentracijah, kakršne so v kliničnih okoliščinah, hemodializa ne odstrani mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi (> 100 µg/ml) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo. Z vplivom na enterohepatični obtok zdravila, adsorbenti žolčnih kislin, kot je holestiramin, zmanjšajo AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.9).

Izločanje mikofenolne kisline je odvisno od več prenašalcev. Polipeptidi za prenos organskih anionov (OATP) in protein, povezan z odpornostjo na več zdravil, MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2), so vključeni v izločanje mikofenolne kisline. Izooblike OATP, protein MRP2 in protein odpornosti za rak dojke, BCRP (breast cancer resistance protein), so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov preko žolča. Tudi protein MDR1 (multidrug resistance protein 1) je sposoben prenašati mikofenolno kislino, toda zdi se, da je njegov prispevek omejen na proces absorpcije. V ledvicah se mikofenolna kislina in njeni metaboliti močno vežejo na ledvične prenašalce za organske anione.

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

### Posebne populacije

#### Ledvična okvara

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bila povprečna AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večja pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), v primerjavi z bolniki z lažjo okvaro ledvic ali z zdravimi prostovoljci. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bila povprečna AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat višja kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se ujema z znanim izločanjem mikofenolglukuronida preko ledvic. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro niso proučevali. Na voljo ni podatkov za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo kronično ledvično okvaro.

#### Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila povprečna AUC<sub>0-12h</sub> mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih po transplantaciji brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Povprečna plazemska AUC<sub>0-12h</sub> mikofenolglukuronida pa je bila 2- do 3-krat višja kot pri bolnikih po transplantaciji brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka se lahko pojavi prehodno povečanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilagajanje odmerkov mofetilmikofenolata ni potrebno.

#### Jetrna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno cirozo je parenhimska bolezen jeter razmeroma malo vplivala na procese glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih. Učinki jetrne bolezni na ta proces so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek pa se lahko pokaže pri boleznih jeter, kjer so poškodovana žolčna izvodila, npr. pri primarni biliarni cirozi.

### Pediatrična populacija (od 2 do 18 let)

Farmakokinetične parametre so vrednotili pri 49 pediatričnih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dosegli podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli mofetilmikofenolat v odmerku 1 g dvakrat na dan v zgodnjem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC mikofenolne kisline so bile v starostnih skupinah podobne v zgodnjem in poznejšem obdobju po presaditvi.

### Starejši bolniki (≥ 65 let)

Farmakokinetičnega delovanja mofetilmikofenolata pri starejših bolnikih niso proučevali.

### Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje mofetilmikofenolata in peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (glejte tudi poglavje 4.5). Opravljena je bila 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). V študijo je bilo vključenih 18 žensk brez presadkov (ki niso jemale drugih imunosupresivov), spremljali pa so jih skozi 3 zaporedne menstrualne cikle. Študija je pokazala, da mofetilmikofenolat ni klinično pomembno vplival na zaviranje ovulacije s peroralnimi kontraceptivi. Koncentracije LH, FSH in progesterona v serumu se bistveno niso spremenile.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah kancerogenosti je pri živalih povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* preskus na mišjih limfomih ter *in vivo* mikrojedrni test na mišjem kostnem mozgu) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči kromosomske aberacije. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim mehanizmom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* testi za odkrivanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost 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 reprodukcije na samicah podgan so peroralni odmerki 4,5 mg/kg/dan povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, brez toksičnosti za samice. 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 ali nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

V študijah teratogenosti na podganah in kuncih so se pojavile nepravilnosti na plodu in resorpcije 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 in ledvičnimi anomalijami, kot so ektopija srca in ledvic ter diafragmalna in popkovna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je 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 (glejte poglavje 4.6).

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah z mofetilmikofenolatom 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 ledvični sistem, skladni 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 dogodki, ki so jih opazili v kliničnih študijah na ljudeh. Te so z varnostnega vidika za bolnike pomembnejše (glejte poglavje 4.8).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)  
koruzni škrob, predgelirani  
povidon (K30)  
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni  
magnezijev stearat (E470b)  
natrijev lavrilsulfat  
natrijev karmelozat, premreženi (E468)

#### Filmska obloga:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 3350  
smukec (E553b)  
rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omoti: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenke: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred vlago. Uporabite v 90 dneh po odprtju. Po odprtju shranjujte vsebnik tesno zaprt.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Okrogla, neprozorna HDPE plastenka s polipropilensko, za otroke varno zaporko, ki vsebuje 20, 50, 60, 120, 150, 180, 300, 450, 500 filmsko obloženih tablet. Plastenka vsebuje tudi kanister s sušilnim sredstvom (kombinacija aktivnega oglja in silikagela).

Okrogla, neprozorna HDPE plastenka s polipropilensko zaporko s finimi navoji, ki vsebuje 20, 50, 60, 120, 150, 180, 300, 450, 500 filmsko obloženih tablet. Plastenka vsebuje tudi kanister s sušilnim sredstvom (kombinacija aktivnega oglja in silikagela).

Podolgovata, neprozorna HDPE plastenka s polipropilensko zaporko s finimi navoji, ki vsebuje 20, 50, 60, 120, 150, 180, 300, 450, 500 filmsko obloženih tablet. Plastenka vsebuje tudi kanister s sušilnim sredstvom (kombinacija aktivnega oglja in silikagela)

Rumeno rjav Aclar-PVC/aluminijev pretisni omot. Pretisni omot sestavlja prozoren rumenkasto rjav Aclar PVC film s toplotno zavarjeno aluminijevo folijo, ki vsebuje 20, 50, 60, 120, 150, 180, 300, 450, 500 filmsko obloženih tablet.

Perforirani enoodmerni pretisni omot sestavlja prozoren rumenkasto rjav Aclar PVC film s toplotno zavarjeno aluminijevo folijo, ki vsebuje 20 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 120 x 1, 150 x 1, 180 x 1, 300 x 1, 450 x 1, 500 x 1 filmsko obloženo tableto.

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**

Generics [UK] Ltd.,  
Station Close,  
Potters Bar,  
Hertfordshire EN6 1TL,  
Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/11/01043/001-045

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

Datum prve odobritve: 14. 02. 2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 11. 09. 2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

05. 04. 2018