

1.3.1.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Mofetilmikofenolat Accord 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

trda kapsula

Svetlomodra/roza trda želatinska kapsula velikosti "1" z vtisnjeno oznako "MMF" na pokrovčku in "250" na telesu, ki vsebuje bel do belkast prah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mofetilmikofenolat je indiciran 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 mofetilmikofenolatom mora vpeljati in voditi ustrezno usposobljen specialist za presaditve.

Uporaba pri presaditvi ledvice:

Odrasli:

Mofetilmikofenolat v peroralni obliki uvedemo v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1,0 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

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

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je 600 mg/m² dvakrat na dan peroralno (do največ 2 g dnevno). Zdravilo Mofetilmikofenolat Accord lahko predpišemo samo bolnikom s telesno površino 1,25 m² ali več. Bolnikom s telesno površino med 1,25 in 1,5 m² lahko predpišemo kapsule mofetilmikofenolata v odmerku 750 mg dvakrat na dan (dnevni odmerek 1,5 g). Bolnikom s površino 1,5 m² in več predpišemo kapsule mofetilmikofenolata 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 pogostejše (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 pripravo navodila o priporočenem odmerjanju, zato uporaba zdravila v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Uporaba pri presaditvi srca:

Odrasli:

Mofetilmikofenolat v peroralni obliki uvedemo v 5 dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s srčnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Otroci:

Podatki niso na voljo za otroke s srčnim presadkom, zato uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva, dokler ne bo znanih več podatkov.

Uporaba pri presaditvi jeter:

Odrasli:

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati mofetilmikofenolat intravensko, takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko mofetilmikofenolata. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

Otroci:

Podatki niso na voljo za otroke z jetrnim presadkom, zato uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva, dokler ne bo znanih več podatkov.

Uporaba pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več):

Priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1,0 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 ledvični okvari:

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) zunaj 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 podatki niso na voljo.

Uporaba pri hudi okvari jeter:

Bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima podatki niso na voljo.

Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo:

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MPA – mycophenolic acid). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline, zato ni treba zmanjšati odmerka ali prekiniti zdravljenja z mofetilmikofenolatom. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov mofetilmikofenolata ni potrebno. Farmakokinetičnih podatkov med zavrnitvijo jetrnega presadka ni na voljo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na mofetilmikofenolat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Zato je mofetilmikofenolat kontraindiciran pri bolnikih, preobčutljivih za mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino, ali katero koli pomožno snov.

Mofetilmikofenolat je kontraindiciran pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z mofetilmikofenolat, so izpostavljeni povečanemu 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 zdravilo 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 imunosupresivi, vključno z mofetilmikofenolat, obstaja povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), okužbe s smrtnim izidom 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 skupnim imunosupresivnim bremenom in lahko vodita do resnih ali življenjsko nevarnih stanj. Zdravniki naj pomislijo nanju pri postavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi.

Bolnike, ki prejemajo mofetilmikofenolat, 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 mofetilmikofenolat, 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.

Pri bolnikih, ki so poleg mofetilmikofenolata prejemali še druga imunosupresivna zdravila, so opisani primeri pojava čiste aplastične anemije (ČAA). Mehanizem pojava ČAA ob uporabi mofetilmikofenolata ni znan. ČAA se lahko popravi ob zmanjšanju odmerka ali ob ukinitvi zdravljenja z mofetilmikofenolat. Pri prejemnikih presadkov se spremembe v zdravljenju z mofetilmikofenolat lahko izvedejo izključno ob ustreznem nadzoru, da se na ta način zmanjša tveganje za zavrnitev presadka na najmanjšo možno mero (glejte poglavje 4.8).

Bolnike, ki prejemajo mofetilmikofenolat, 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.

Ker mofetilmikofenolat povezujejo s povešano pojavnostjo neželenih učinkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami, je treba pri bolnikih z resno boleznijo prebavil v aktivni fazi to zdravilo dajati previdno.

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

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

Ker holestiramin pomembno zmanjša AUC (površino pod krivuljo) mikofenolne kisline, 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 ali sirolimusom še 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 mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem aciklovirja. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (ki ga je za 8 % več) so bile minimalne in niso klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, pri mofetilmikofenolatu in aciklovirju ali njegovem predzdravilu, npr. valaciklovirju, obstaja možnost da tekmujejo za tubularno sekrecijo in lahko pride do nadaljnjih povečanj koncentracij obeh učinkovin.

Antacidi in zaviralci protonske črpalke: pri dajanju antacidov, kot so magnezijevi in aluminijevi hidroksidi, in zaviralcev protonske črpalke, vključno z lanzoprazolom in pantoprazolom, skupaj z zdravilom Mofetilmikofenolat Accord, so opazili zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini. Pri primerjavi deležev zavrnitve presadka ali deležev izgube presadka med bolniki, ki so jemali zdravilo Mofetilmikofenolat Accord in zaviralce protonske črpalke ter bolniki, ki so jemali zdravilo Mofetilmikofenolat Accord in niso jemali zaviralcev protonske črpalke, niso opazili značilnih razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo teh ugotovitev na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti, kadar je zdravilo Mofetilmikofenolat Accord sočasno uporabljeno z magnezijevimi in aluminijevi hidroksidi, občutno manjše v primerjavi s sočasno uporabo zdravila Mofetilmikofenolat Accord in zaviralcev protonske črpalke.

Holestiramin: Po dajanju enega samega odmerka 1,5 g mofetilmikofenolata normalnim zdravim osebam, ki so pred tem prejemale 4 g holestiramina trikrat dnevno v obdobju štirih dni, se je AUC mikofenolne kisline zmanjšala za 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. 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 tekmuje v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo zvišanje 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 zdravilo mofetilmikofenolat in ganciklovir oziroma njegova predzdravila, npr. valganciklovir, je treba skrbno nadzorovati in upoštevati 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_{0-12ur}) za 18 % do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov mofetilmikofenolata za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

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

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

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 zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku mofetilmikofenolata.

Ciprofloksacin in amoksicilin s klavulansko kislino: Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so opisani primeri znižanja minimalne koncentracije mikofenolne kisline (pred naslednjo dozo mofetilmikofenolata) za približno 50 % v dnevih takoj po uvedbi oralnega zdravljenja s ciprofloksacinom ali kombinacijo amoksicilina in klavulanske kisline. Ta učinek se je z nadaljevanjem antibiotičnega zdravljenja zmanjšal in je povsem izginil v nekaj dneh po ukinitvi antibiotika. Spremembe v minimalni koncentraciji ne odsevajo zmeraj sprememb v skupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v primeru, da ni kliničnih znakov disfunkcije presadka, sprememba doze mofetilmikofenolata običajno ni potrebna. V vsakem primeru pa je potrebno v času zdravljenja z antibiotikom in še nekaj časa po njegovi ukinitvi natančno spremljati bolnikovo stanje.

Takrolimus: Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli mofetilmikofenolat in takrolimus, se AUC in C_{max} mikofenolne kisline, aktivnega presnovka mofetilmikofenolata, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa nista pomembno spremenili. Nasprotno pa se je po dajanju večkratnih odmerkov mofetilmikofenolata (1,5 g dvakrat na dan, zjutraj in zvečer) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, AUC takrolimusa povečala za približno 20 %. Vendar pa pri bolnikih z ledvičnim presadkom ni kazalo, da bi mofetilmikofenolat 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 tako zvišajo koncentracije mikofenolglukuronida v plazmi ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

Živa cepiva: Živih cepiv se ne sme dajati bolnikom z oslabeлим 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 mikofenolatom ne uvedete, dokler ne izključite nosečnosti. Pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem ter najmanj šest tednov po končanem zdravljenju 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 in mora biti omejena na primere, ko ustreznega nadomestnega zdravljenja ni na voljo. Zdravilo Mofetilmikofenolat Accord dajemo nosečnicam le v primeru, kadar pričakovana korist za mater odtehta tveganje za plod. Podatki o uporabi mofetilmikofenolata pri nosečnicah so omejeni. 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. Pri bolnicah, ki so se zdravile z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih spontanih splavov. Študije na 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 izloča v materino mleko 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 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 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 kombinacije imunosupresivnih 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 pojavnosti 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 prejeli 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 prejeli 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bila podobna neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 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 prejeli 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 možno ali verjetno povezani z mofetilmikofenolatom, o katerih so poročali pri $\geq 1/10$ in pri $\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov, zdravljenih z mofetilmikofenolatom v nadzorovanih kliničnih preskušanjih, z ledvičnim (podatki za 2 g), srčnim ali jetrnim presadkom, so naštet v spodnji preglednici.

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

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti po naslednjih kategorijah: 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 ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem		Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	sepsa, gastrointestinalna kandidoza, okužba urinarnega trakta, herpes simpleks, herpes zoster
	pogosti	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	zelo pogosti	-

nespecifične neoplazme (vključno s cistami in polipi)	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, hipertonija, tremor, somnolenca, miastenjski sindrom, omotica, glavobol, parestezija, disgevizija
Srčne bolezni	zelo pogosti	-
	pogosti	tahikardija
Žilne bolezni	zelo pogosti	-
	pogosti	hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	-
	pogosti	pleuralni izliv, dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje, bolečina v trebuhu, diareja, navzea
	pogosti	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 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	zelo pogosti	-

na mestu aplikacije	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 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 po začetku trženja zdravila:

Neželeni učinki, o katerih so poročali po začetku trženja mofetilmikofenolata, so podobni neželenim učinkom v nadzorovanih študijah bolnikov z ledvičnim, srčnim in jetrnim presadkom. Dodatni neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju po začetku trženja zdravila, so opisani spodaj, s pogostnostjo poročanja (če je znana) v oklepajih.

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 atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. 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 ($\geq 1/1000$ 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 opisani primeri pojava čiste aplastične anemije (ČAA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih zdravljenih z mofetilmikofenolatom so opisani posamezni primeri nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huetovo anomalijo. Te spremembe niso povezane z moteno funkcijo nevtrofilcev. V primeru preiskav krvi lahko te spremembe namigujejo na "pomik v levo" v zrelosti nevtrofilcev, kar se pri bolniku na imunosupresivnem zdravljenju, npr. z mofetilmikofenolatom, utegne napačno razlagati kot znak okužbe.

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

Kongenitalne okvare: Za več podatkov glejte poglavje 4.6.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pri bolnikih zdravljenih z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili obstajajo posamezni primeri pojava intersticijskih pljučnih bolezni in pljučne fibroze, od katerih so se nekateri končali s smrtnim izidom.

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 jeolestiramin, 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: L04A A06

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 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 predsistemske presnove v aktivni presnovek, mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrnitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje mofetilmikofenolata povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Srednja biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, ki temelji na AUC mikofenolne kisline, 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 mikofenolna kislina 97 % vezana na plazemske albumine.

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije mikofenolne kisline 6 do 12 ur po odmerku ponovno zvečajo. 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 glukuronilno 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 koncentracijah, ki jih srečamo v kliničnih pogojih, 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 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).

Okvarjeno delovanje ledvic:

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bila pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) srednja AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večja kot pri zdravih prostovoljcih ali pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bila srednja 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 kronično ledvično okvaro podatki niso znani.

Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka:

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja AUC (0–12 ur) mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja AUC (0–12 ur) 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 mofetilmikofenolata ni potrebno.

Okvarjeno delovanje jeter:

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^2 mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli mofetilmikofenolat 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):

Farmakokinetičnih parametrov mofetilmikofenolata pri starejših bolnikih niso formalno proučevali.

Peroralni kontraceptivi:

Sočasno jemanje mofetilmikofenolata ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). V študiji je 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivov niso jemale) sočasno prejemale 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan in kombinirane peroralne 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 mofetilmikofenolata na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), folikle stimulirajočega hormona (FSH) in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil tumurogen. Najvišji preskušani 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 C_{max}) 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 mikronukleusni test mišjega kostnega mozga *in vivo*) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči kromosomske aberacije. 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 plodnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$. 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 $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$ pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri materah pa toksičnosti 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 sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$ pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dan}^{-1}$ pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkovna kila), pri materah pa toksičnosti 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 ledvični 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

Seznam pomožnih snovi

Kapsula vsebuje:
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
povidon K 90
premreženi natrijev karmelozat
smukec
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:
želatina
natrijev lavrilsulfat
indigotin (E132)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Črnilo vsebuje:
šlak
črni železov oksid

Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Mofetilmikofenolat Accord 250 mg trde kapsule so pakirane v pretisni omot *PVC/PVDC/aluminij*.

1 škatla vsebuje 100 kapsul (v pretisnih omotih po 10 kapsul).

1 škatla vsebuje 300 kapsul (v pretisnih omotih po 10 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 Accord ne smemo odpreti ali drobiti. Vdihavanju ali neposrednemu stiku praška, ki ga vsebujejo kapsule zdravila Mofetilmikofenolat Accord, 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 zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Velika Britanija

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

5363-I-1993/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

28.09.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30.01.2013