

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mofetilmikofenolat Lek 250 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 0,037 mmol (0,85 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Trde želatinske kapsule (velikost 1) z modrim neprozornim pokrovčkom in oranžnim neprozornim telesom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Mofetilmikofenolat 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 mofetilmikofenolatom mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

Odmerjanje

Uporaba pri presaditvi ledvic:

Odrasli

Peroralno dajanje mofetilmikofenolata 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).

Pediatrični bolniki, stari od 2 do 18 let

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je 600 mg/m², peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Mofetilmikofenolat lahko predpišemo samo bolnikom, katerih telesna površina je najmanj 1,25 m². Bolnikom s telesno površino med 1,25 in 1,5 m² predpišemo mofetilmikofenolat v odmerku 750 mg dvakrat na dan (dnevni odmerek 1,5 g). Bolnikom s telesno površino nad 1,5 m² predpišemo mofetilmikofenolat 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 odmerke ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike, vključno z resnostjo neželenega učinka.

Pediatrični bolniki, 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 mofetilmikofenolata v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Uporaba pri presaditvi srca

Odrasli

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

Pediatrična populacija

Za pediatrične bolnike s srčnim presadkom podatkov ni na voljo.

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).

Pediatrična populacija

Za pediatrične bolnike z jetrnim presadkom podatkov ni na voljo.

Uporaba pri posebnih populacijah bolnikov

Starejši

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.

Ledvična okvara

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija < 25 ml/min/1,73 m²) 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 na voljo.

Huda jetrna okvara

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 na voljo.

Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MPA). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline; zmanjšanje odmerkov ali prekinitev zdravljenja z mofetilmikofenolatom ni potrebna. Pri zavrnitvi srčnega presadka

prilagajanje odmerkov mofetilmikofenolata ni potrebno. Podatkov o farmakokinetiki pri zavrnitvi jetrnega presadka ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba

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

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, se kapsul zdravila Mofetilmikofenolat Lek ne sme odpirati ali drobiti, da se izognemo vdihavanju ali neposrednemu stiku praška v kapsulah zdravila Mofetilmikofenolat Lek s kožo ali sluznico. Če pride do stika s praškom, je potrebno temeljito izpiranje z milom in vodo, oči pa izpiramo le z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Mofetilmikofenolat se ne sme uporabljati pri bolnikih, ki so preobčutljivi na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali na katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1. Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah za mofetilmikofenolat (glejte poglavje 4.8).
- Mofetilmikofenolat se ne sme uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6).
- Zdravljenje z mofetilmikofenolatom pri bolnicah v rodni dobi ne sme biti uvedeno, dokler s testom nosečnosti ni izključena nenamerna uporaba med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).
- Mofetilmikofenolat se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni na voljo nobenega primerne nadomestnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).
- Mofetilmikofenolat se ne sme uporabljati pri bolnicah, 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 razvoj 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.

Okužbe

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci imunskega sistema, vključno z mofetilmikofenolatom, se poveča občutljivost za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), okužbe s smrtnim izidom in sepso (glejte poglavje 4.8). Takšne okužbe vključujejo reaktivacijo latentnega virusa, na primer virusa hepatitisa B ali hepatitisa C in okužbe, ki jih povzročajo poliomavirusi (z virusom BK povezano nefropatijo in z virusom

JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali hepatitisa C so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visoko imunosupresivno obremenitvijo in lahko vodijo v resna ali usodna stanja, ki jih morajo zdravniki upoštevati pri diferencialni diagnozi pri bolnikih z zavrtim imunskim sistemom, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološkimi simptomi.

Poročali so o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaterih od teh primerov so se po prehodu z mofetilmikofenolata na alternativni imunosupresiv serumske ravni IgG vrnila na normalno raven. Bolnikom, ki se zdravijo z mofetilmikofenolatom in pri katerih se razvijejo ponavljajoče se okužbe, je treba določiti raven imunoglobulinov v serumu. V primeru trajne, klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba izvesti ustrezne klinične ukrepe, pri čemer je treba upoštevati močne citostatične učinke, ki jih ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Objavljena so bila poročila o bronhiektazijah pri odraslih in otrocih, ki so prejeli mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaterih od teh primerov je po prehodu z mofetilmikofenolata na alternativni imunosupresiv prišlo do izboljšanja respiratornih simptomov. Tveganje za razvoj bronhiektazij je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Obstajajo tudi posamična poročila o primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze, od katerih so se nekateri končali s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Priporočeno je, da se pri bolnikih, pri katerih pride do persistentnih pljučnih simptomov, kot sta kašelj in dispneja, opravijo preiskave.

Kri in imunski sistem

Bolnike, ki prejema 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 mofetilmikofenolatom je potrebno opraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), moramo odmerke mofetilmikofenolata zmanjšati ali zdravljenje prekiniti.

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

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

Bolnike, ki prejema mofetilmikofenolat, 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.

Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat, 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 mofetilmikofenolat zelo previdno.

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

Medsebojno delovanje

Pri prehodu iz kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemsko koncentracijo in učinkovitost mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

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

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

Posebne skupine bolnikov

Pri starejših bolnikih je lahko tveganje za neželene učinke, kot so nekatere okužbe (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitev v prebavilih in pljučni edem, povečano v primerjavi z mlajšimi osebami (glejte tudi poglavje 4.8).

Teratogeni učinki

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

Kontracepcija (glejte tudi 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 mofetilmikofenolatom uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje

4.3) razen če niso izbrale metode vzdržnosti . Za zmanjšanje možnosti neuspešnega delovanja 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

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

Dodatna opozorila

Bolniki med zdravljenjem in še 6 tednov po prenehanju jemanja mikofenolata ne smejo darovati krvi. Med zdravljenjem in še 90 dni po prenehanju jemanja mofetilmikofenolata moški ne smejo darovati sperme.

Zdravilo Mofetilmikofenolat vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v eni kapsuli, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aciklovir

Opažali so večje koncentracije aciklovirja v plazmi, kadar so mofetilmikofenolat dajali skupaj z aciklovirjem, v primerjavi z dajanjem aciklovirja samostojno. Spremembe v farmakokinetiki glukuronida mikofenolne kisline - MPAG (koncentracija MPAG se je povečala za 8%) so bile zelo majhne in se jih ne obravnava, kot da so klinično pomembne. Ker so koncentracije MPAG v plazmi povečane pri zmanjšanem delovanju ledvic, prav tako pa tudi koncentracije aciklovirja, pri mofetilmikofenolatu in aciklovirju, ali njunih predzdravilih, npr. valaciklovirju, obstaja možnost, da tekmujejo za tubularno sekrecijo in lahko pride do nadaljnjega povečevanja koncentracij obeh snovi.

Antacidi in zaviralci protonске črpalke

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

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

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

Holestiramin

Po 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 MPA zmanjšala za 40% (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi možnosti, da pride do zmanjšanja učinkovitosti mofetilmikofenolata, je pri sočasnem dajanju potrebna previdnost.

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 prejemali sirolimus ali belatacept in podobne odmerke mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno 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.

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

Ciprofloksacin ali amoksisicilin s klavulansko kislino

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

Norfloksacin in metronidazol

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

Trimetoprim/sulfametoksazol

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

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

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

Izavukonazol

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

Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in mofetilmikofenolata se je koncentracija 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 mofetilmikofenolatом 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 za mehanizem renalne tubularne sekrecije, povzročilo povečanje koncentracij MPAG in ganciklovirja. Ni mogoče pričakovati nobene znatnejše spremembe v farmakokinetiki MPA, prilagajanje odmerka mofetilmikofenolata pa ni potrebno. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, pri katerih se mofetilmikofenolat in ganciklovir ali njegovo predzdravilo, npr. valganciklovir, uporabljata sočasno, se je treba držati priporočil glede odmerjanja ganciklovirja, bolnike pa je potrebno skrbno nadzorovati.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Sočasno jemanje z mofetilmikofenolatом na farmakokinetiko in farmakodinamiko peroralnih kontracepcijskih sredstev ni vplivalo (glejte tudi poglavje 5.2).

Rifampicin

Pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno dajanje mofetilmikofenolata in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti MPA ($AUC_{0-12\text{ ur}}$) za 18 % do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti MPA in ustrezno prilagoditi odmerke mofetilmikofenolata, da bi ohranili klinično učinkovitost, kadar se rifampicin jemlje sočasno.

Sevelamer

Pri sočasnem dajanju mofetilmikofenolata in sevelamerja so opazili zmanjšanje $C_{\max}$ mikofenolne kisline za 30 % in AUC_{0-12h} 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 ure po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju mofetilmikofenolata z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.

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 ni pomembno spremenila. Vendar pa so pri bolnikih z jetrnim presadkom ugotavljali približno 20 % povečanje vrednosti AUC pri takrolimusu, kadar so bolnikom, ki so jemali takrolimus, dajali večkratne odmerke mofetilmikofenolata (1,5 g dvakrat dnevno). Kaže, da pri bolnikih z ledvičnim presadkom, mofetilmikofenolat ni vplival na spremembo koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

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).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Možne interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo 3-kratno zvišanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi. 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.

4.6 Nosečnost in dojenje

Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogibati nosečnosti. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Lek 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 je kontraindicirana med nosečnostjo, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primerne alternative zdravljenja. Zdravljenje ne smemo uvesti brez predložitve negativnega testa nosečnosti, da lahko izključimo nenačrtno uporabo v nosečnosti.

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za prekinitve nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba glede preprečevanja in načrtovanja nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z mofetilmikofenolatом opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mU/ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8-10 dni po prvem. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8-10 dni (zaradi časovnih omejitev pri razpoložljivosti organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8-10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kadar je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve nemudoma obvestijo zdravnika.

Mofetilmikofenolat pri ljudeh deluje močno teratogeno in ob izpostavitvi mofetilmikofenolatu med nosečnostjo le ta poveča tveganje za spontane splave in kongenitalne malformacije;

- poročali so o 45 do 49 % spontanih splavov pri nosečnicah izpostavljenih mofetilmikofenolatu, v primerjavi s pogostnostjo med 12 in 33 % pri bolnicah zdravljenih z drugimi imunosupresivi, kot mofetilmikofenolatом, po presaditvi organa.
- na podlagi literaturnih poročil so se malformacije pojavile pri 23 do 27 % živorojenih otrok ženskam, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu (v

primerjavi z 2 do 3 % živorojenih otrok v celotni populaciji in približno 4 do 5 % živorojenih otrok ženskam, ki so bile po presaditvi organa zdravljene z drugimi imunosupresivnimi zdravili, kot mofetilmikofenolatom).

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

- nepravilnosti ušesa (npr. nenormalno oblikovano ali manjkajoče zunanje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa);
-
- obrazne malformacije, kot so razcepljena ustnica, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem;
- nepravilnosti očesa (npr. kolobom);
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacija prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagealna atrezija);
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida;
- nepravilnosti ledvic.

Dodatno so bili poročani posamezni primeri naslednjih malformacij:

- mikroftalmija;
- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa;
- agenezija septum pelluciduma;
- agenezija vohalnega živca.

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

Dojenje

Študije na doječih podganah so pokazale, da se mofetilmikofenolat izloča v mleko. 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).

Moški bolniki

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

Mikofenolna kislina je močno teratogena. Ni znano, ali je mikofenolna kislina prisotna v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mikofenolne kisline, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja z mofetilmikofenolatom spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko 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

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

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z mofetilmikofenolat, imajo zvečano tveganje nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4). Limfoproliferativne bolezni ali limfomi so se pojavili pri 0,6 % bolnikov, ki so dobivali mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g dnevno) skupaj z drugimi imunosupresivi v nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z ledvičnim (podatki za 2 g), srčnim ali jetrnim presadkom, ki so trajala vsaj eno leto. Pri 3,6 % bolnikov so opazili nemelanomski kožni rak, druge vrste malignosti pa so se pojavile pri 1,1 % bolnikov. Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnike z jetrnim presadkom so spremljali 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 prejemali mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %.

Pediatrična populacija

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

Starejši

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (≥ 65 let) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejemajo mofetilmikofenolat 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 mofetilmikofenolatom in so se pojavili pri $\geq 1/10$ in pri $\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolnikov, zdravljenih z mofetilmikofenolatom v nadziranih kliničnih preskušanjih bolnikov z ledvičnim (podatki za 2 g), srčnim ali jetrnim presadkom, so naštet v spodnji preglednici.

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

V okviru organskih sistemov so neželeni učinki navedeni pod naslovom, ki nakazuje pogostnost pojavljanja, uporabljene pa so naslednje kategorije: 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 okviru vsake skupine z določeno pogostnostjo pojavljanja so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Vrsta organskega sistema		Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	sepsa, kandidiaza v prebavilih, okužbe sečnih poti, herpes simplex, herpes zoster
	Pogosti	pljučnica, gripa, okužbe dihalnih poti, moniliaza v dihalih, okužba v prebavilih, kandidiaza, gastroenteritis, okužba, bronhitis, faringitis, sinuzitis, glivične okužbe kože, kandida na koži, vaginalna kandidiaza, rinitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Zelo pogosti	-
	Pogosti	kožni rak, benigne kožne neoplazme
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, hipokalciemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, protin, anoreksija
Psihiatrične motnje	Zelo pogosti	-

	Pogosti	vznemirjenost, stanje zmedenosti, depresija, zaskrbljenost, nenormalno razmišljanje, nespečnost
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	-
	Pogosti	konvulzije, hipertoničnost, tresenje, zaspanost, miasteničen sindrom, vrtoglavica, glavobol, parestezija, disgeusija
Srčne bolezni	Zelo pogosti	-
	Pogosti	tahikardija
Žilne bolezni	Zelo pogosti	-
	Pogosti	hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	-
	Pogosti	plevralen izliv, dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, navzea
	Pogosti	krvavitve v prebavilih, peritonitis, ileus, kolitis, želodčna razjeda, razjeda v dvanajstniku, gastritis, ezofagitis, stomatitis, zaprtje, dispepsija, vetrovi, kolcanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo pogosti	-
	Pogosti	hepatitis, zlatenica, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	-
	Pogosti	hipertrofija kože, kožni izpuščaji, akne, plešavost,
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	-
	Pogosti	artralgija
Bolezni sečil	Zelo pogosti	-
	Pogosti	motnje v delovanju ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	-

	Pogosti	edemi, pireksija, mrazenje, bolečine, občutek slabosti, astenija,
Preiskave	Zelo pogosti	-
	Pogosti	povečane ravni jetrnih encimov, povečana raven kreatinina v krvi, povečana raven laktatne dehidrogenaze v krvi, povečana raven sečnine v krvi, povečana raven alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase

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

Neželeni učinki, opaženi med trženjem zdravila

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

Prebavila

Hiperplazija dlesni ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), kolitis, vključno s kolitisom, ki ga povzroča citomegalovirus ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), pankreatitis ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in atrofija črevesne sluznice.

Okužbe

Resne, življenjsko nevarne okužbe vključno z meningitisom, endokarditisom, tuberkulozo in atipičnimi mikobakterijskimi okužbami. Poročajo o primerih nefropatije, povezanih z virusom BK, in primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC, pri bolnikih, ki so prejeli sredstva za zaviranje imunskega sistema, vključno z mofetilmikofenolatom.

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

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

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

Preobčutljivost

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

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju

Pri bolnicah izpostavljenim mofetilmikofenolatu so poročali o primerih spontanih splavov, predvsem v prvem trimesečju (glejte poglavje 4.6).

Kongenitalne okvare

V študijah po prihodu na trg so poročali o kongenitalnih malformacijah pri otrocih bolnikov izpostavljenih mofetilmikofenolatu v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, glejte poglavje 4.6.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Poročali so o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat skupaj z drugimi imunosupresivi; nekateri od teh primerov pa so bili smrtni. Poročali so tudi o primerih bronhiektazije pri otrocih in odraslih (pogostnost ni znana).

Bolezni imunskega sistema

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so mofetilmikofenolat prejeli v kombinaciji z drugimi imunosupresivi (pogostnost ni poznana).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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 mogoče pričakovati, da bi s hemodializo lahko odstranili klinično pomembne količine MPA ali MPAG iz telesa. S tem, da vplivajo na enterohepatično cirkulacijo zdravila, lahko sekvestranti žolčnih kislin, kot je na primerolestiramin, zmanjšajo AUC MPA (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivna zdravila,
Oznaka ATC: L04AA06.

Mehanizem delovanja

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

Absorpcija

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira ter v celoti presistemske 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 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.

Porazdelitev

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.

V klinično relevantnih koncentracijah je mikofenolna kislina 97 % vezana na plazemske albumine.

Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnove z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid). *In vivo* se v enterohepatičnem obtoku mikofenolglukuronid pretvori nazaj v prosto mikofenolno kislino. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (diareja, levkopenija).

Izločanje

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

Razporeditev mikofenolne kisline je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev mikofenolne kisline vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (organic anion-

transporting polypeptides – OATP) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (multidrug resistance-associated protein 2 – MRP2). Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojk (breast cancer resistance protein - BCRP) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (multidrug resistance protein 1 – MDR1) je prav tako lahko prenašalec mikofenolne kisline, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije mikofenolne kisline in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.

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).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem 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.

Zapozneno 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.

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.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih (starih od 2 do 18 let) z ledvičnim presadkom, ki so prejeli 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli 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

Farmakokinetičnih parametrov mofetilmikofenolata pri starejših bolnikih (≥ 65 let) niso proučevali.

Bolnice, ki uporabljajo peroralne kontraceptive

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani 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 priporočen 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 priporočen klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfomski preskus ter *in vivo* mišji mikronukleusni test kostnega mozga) 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 fertilitnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratno klinično izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom, in 1,3- do 2-kratno klinično izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. V študijah fertilitnosti in reproduktivnosti so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat 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 fertilitnost.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan/ pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkovna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat 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 gastrointestinalni in renalni sistem, ki so 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 učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejše (glej poglavje 4.8).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

predgeliran koruzni škrob
premreženi natrijev karmeloizat
povidon (K-90F)
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule:

želatina
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/PE/PVDC//Al pretisni omot: 3 leta

HDPE vsebnik: 3 leta; po prvem odprtju: zdravilo uporabite v 2 mesecih

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PE/PVDC//Aluminij pretisni omot: 30, 50, 100, 150, 200, 300, 360 in 600 kapsul
Vsebnik (HDPE): 250 kapsul

Na trgu morda 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, se kapsul zdravila Mofetilmikofenolat Lek ne sme odpirati ali 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 Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/08/01042/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 8. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 3. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 3. 2019