

1.3.1.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Mofetilmikofenolat Accord 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Vijolična, bikonveksna filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako »AHI« na eni strani in »500«, na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofetilmikofenolat Accord 500 mg filmsko obložene tablete je indicirano 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 uvesti in voditi ustrezno usposobljen specialist za presaditve.

Uporaba pri ledvičnem presadku

Odrasli: Peroralni mofetilmikofenolat je treba uvesti 72 ur po presaditvi. Priporočeni odmerek za bolnike z ledvičnim presadkom je dvakrat na dan po 1 gram (dnevni odmerek 2 grama).

Otroci in mladostniki (od 2. do 18. leta): Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je 600 mg/m², dvakrat na dan peroralno (do največ 2 grama dnevno). Mofetilmikofenolat Accord 500 mg filmsko obložene tablete lahko predpišemo samo bolnikom s telesno površino večjo od 1,5 m², v odmerku 1 gram dvakrat na dan (skupaj 2 grama dnevno). Zaradi pojava nekaterih neželenih reakcij, ki so v tej starostni skupini (glejte poglavje 4.8) pogostejše kot pri odraslih, bo morda potrebno prehodno zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje, pri čemer je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike, vključno z resnostjo reakcije.

Otroci (mlajši od 2 let): Podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila pri otrocih, mlajših od 2 let, so omejeni. Zaradi nezadostnosti podatkov ni mogoče določiti ustreznih odmerkov, zato uporabe pri otrocih v tej starosti ne priporočamo.

Uporaba pri srčnem presadku:

Odrasli: Peroralni mofetilmikofenolat je treba uvesti v petih dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek za bolnike s srčnim presadkom je 1,5 grama dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 grami).

Otroci: V zvezi s presaditvijo srca pri otrocih ni podatkov.

Uporaba pri presaditvi jeter

Odrasli: Prve štiri dni po presaditvi jeter je treba jemati mofetilmikofenolat i.v., nato pa peroralni mofetilmikofenolat, in sicer takoj ko ga bolnik lahko prenaša. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 grama dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 grami).

Otroci: V zvezi s presaditvijo jeter pri otrocih ni podatkov.

Uporaba pri starejših bolnikih (≥ 65 let):

Pri starejših bolnikih je priporočeni odmerek 1 gram dvakrat na dan pri bolnikih s presaditvijo ledvic in dvakrat na dan po 1,5 grama pri tistih s srčnim ali jetrnim presadkom.

Uporaba pri ledvični okvari: Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, katerih ledvice so hudo kronično okvarjene (vrednost glomerularne filtracije manjša od 25 ml/min./1,73 m²), se je treba po obdobju neposredno po presaditvi izogibati odmerkom, večjim od 1 grama dvakrat na dan. Bolnike je treba tudi pozorno opazovati. Pri bolnikih, ki imajo po operaciji zapozneno delovanje presaditve ledvic, ni treba spreminjati odmerkov (glejte poglavje 5.2). Ni podatkov za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in s hudo kronično okvaro ledvic.

Uporaba pri hudi okvari jeter:

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki imajo hudo parenhimsko bolezen jeter, ni treba prilagajati odmerkov. Ni podatkov za bolnike s srčnim presadkom in hudo parenhimsko boleznijo jeter.

Zdravljenje med epizodami zavračanja:

Mikofenolna kislina (MPA - *mycophenolic acid*) je aktivni presnovek mofetilmikofenolata. Zavrnitev ledvičnega presadka ne povzroča spremembe farmakokinetičnih lastnosti MPA, zato zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z mofetilmikofenolatom ni potrebna. Odmerka mofetilmikofenolata po zavrnitvi srčnega presadka ni treba spreminjati. Farmakokinetičnih podatkov med zavrnitvijo jetrnega presadka ni na voljo.

4.3 Kontraindikacije

Opazili so preobčutljivost za mofetilmikofenolat ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 4.8). Zato je uporaba mofetilmikofenolata kontraindicirana pri bolnikih, ki so preobčutljivi za mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino, ali katerokoli pomožno snov.

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

Za informacije o uporabi zdravila med nosečnostjo in kontracepcijskih zahtevah glejte poglavje 4.6.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki, ki prejema imunosupresivna zdravila v kombinaciji z drugim zdravilom, vključno z mofetilmikofenolatom, so bolj izpostavljeni tveganju za nastanek limfomov in drugih malignih obolenj, še posebno kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj povezano z intenzivnostjo in trajanjem imunosupresije kot pa z uporabo katerekoli določene učinkovine. Splošni nasvet za zmanjšanje tveganja za nastanek kožnega raka na najmanjšo možno mero je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

Bolnike, ki prejema mofetilmikofenolat, je treba seznaniti, da morajo takoj poročati o vsakem znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih depresije kostnega mozga.

Prekomerna supresija imunskega sistema poveča dovzetnost za okužbe, tudi za priložnostne (oportunistične) okužbe, okužbe s smrtnim izidom in zastrupitvijo krvi (septo) (glejte poglavje 4.8).

Med priložnostne okužbe sodita nefropatija, povezana z virusom BK, in progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML), povezana z virusom JC.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolat, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), ki se je v nekaterih primerih končala s smrtjo. Pri teh bolnikih so bili navadno prisotni dejavniki tveganja za PML, kot sta imunosupresivno zdravljenje in poslabšanje delovanja imunskega sistema. Pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, mora zdravnik upoštevati PML v diferencialni diagnozi pri tistih bolnikih, ki poročajo o nevroloških simptomih, in premisliti o potrebnem posvetu z nevrologom.

Pozornost je treba nameniti zmanjšanju vseh imunosupresivnih zdravil pri bolnikih, pri katerih se pojavi PML. Zmanjšana imunosupresija pri bolnikih s presadkom lahko pomeni tveganje za presadek.

Bolnike, ki prejemajo mofetilmikofenolat, je treba nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja samega mofetilmikofenolata, sočasno uporabljenih zdravil, virusne okužbe ali nekaterih kombinacij naštetih dejavnikov. Pri bolnikih, ki jemljejo mofetilmikofenolat, je treba prvi mesec enkrat tedensko opraviti vse krvne preiskave, drugi in tretji mesec zdravljenja dvakrat mesečno, nato pa enkrat mesečno do konca prvega leta zdravljenja. Če se razvije nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev je manjše od $1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), bo morda treba zdravljenje z mofetilmikofenolat prekiniti ali opustiti.

Pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o primerih aplazije rdečih krvnih celic (PRCA). Mehanizem za PRCA, ki ga povzroča mofetilmikofenolat, je neznan. PRCA se lahko odpravi z zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja z mofetilmikofenolat. Spremembe zdravljenja z mofetilmikofenolat pri bolnikih s presajenim organom se smejo izvajati samo pod ustreznim nadzorom, s katerim se zmanjša tveganje zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba opozoriti, da je lahko cepljenje med zdravljenjem z mofetilmikofenolat manj učinkovito in da se je treba izogibati uporabi živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.5). Cepivo proti gripi je lahko koristno. Predpisovalci morajo upoštevati navodila za cepljenje proti gripi, ki veljajo v posamezni državi.

Ker mofetilmikofenolat lahko poveča pogostnost neželenih pojavov v prebavilih, vključno z nekaterimi redkimi pojavi razjed, krvavitev in perforacij v prebavnem traktu, je potrebna previdnost pri dajanju zdravila bolnikom z aktivno hujšo boleznijo prebavil.

Mofetilmikofenolat je zaviralec IMPDH (inozinmonofosfat-dehidrogenaze). Upošteva teoretično izhodišče, se ga je zato treba izogibati pri bolnikih z redkim prirojenim pomanjkanjem hipoksantingvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Jemanje mofetilmikofenolata med nosečnostjo poveča tveganje za prirojene deformacije. Zdravljenja z mofetilmikofenolat ne smete začeti, dokler izvidi testa nosečnosti niso negativni (glejte poglavje 4.6).

Priporočljivo je, da mofetilmikofenolata ne predpisujete skupaj z azatioprinom, ker sočasna uporaba teh zdravil še ni bila raziskana.

Ker holestiramin značilno zmanjša AUC MPA, je potrebna previdnost pri hkratni uporabi mofetilmikofenolata z zdravili, ki vplivajo na enterohepatično recirkulacijo krvi, zaradi možnega zmanjšanja učinkovitosti mofetilmikofenolata.

Tveganje: Korist mofetilmikofenolata v kombinaciji s takrolimusom ali sirolimusom ni bila ugotovljena (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja zdravil so izvedli le pri odraslih osebah.

Aciklovir: Pri dajanju mofetilmikofenolata skupaj z aciklovirjem so opazili višje plazemske koncentracije aciklovirja kot pri dajanju samega aciklovirja. Spremembe v farmakokinetičnih lastnostih MPAG (fenolni glukuronid MPA) (MPAG je bil povečan za 8 %) so bile minimalne in se smatra, da niso klinično pomembne. Ker so se pri ledvični okvari koncentracije MPAG v plazmi, tako kot koncentracije aciklovirja, povečale, pri kombinaciji mofetilmikofenolata in aciklovirja ali njegovih predzdravil, npr. valaciklovirja, obstaja možnost, da tekmujejo za tubularno sekrecijo in da se dodatno povečajo koncentracije obeh snovi.

Nevtralizatorji želodčne kisline (antacidi) z magnezijevimi in aluminijevimi hidroksidi: Ob hkratni uporabi z nevtralizatorji želodčne kisline je bila absorpcija mofetilmikofenolata manjša.

Holestiramin: Po uporabi enkratnega 1,5-gramskega odmerka mofetilmikofenolata pri normalnih zdravih ljudeh, ki so se prej zdravili s 4 g holestiramina trikrat na dan v obdobju štirih dni, se je AUC MPA zmanjšala za 40 %. (Glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2.) Pri hkratni uporabi je potrebna previdnost zaradi možnosti zmanjšanja učinkovitosti mofetilmikofenolata.

Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok: Previdnost je potrebna pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, ker lahko zmanjšajo učinkovitost mofetilmikofenolata.

Ciklosporin A: Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetične lastnosti ciklosporina A (CsA).

Nasprotno pa, če se hkratno zdravljenje s ciklosporinom prekine, je mogoče pričakovati približno 30% povečanje AUC MPA.

Ganciklovir: Na podlagi rezultatov študije o dajanju enkratnega priporočenega odmerka peroralnega mikofenolata in i.v. ganciklovirja ter znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetične lastnosti mofetilmikofenolata (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja je pričakovati, da se bo hkratno jemanje teh snovi (ki tekmujejo za mehanizme ledvične tubularne sekrecije) odrazilo v zvišanih koncentracijah MPAG in ganciklovirja. Ni pričakovati bistvenih sprememb farmakokinetičnih lastnosti MPA, odmerka mofetilmikofenolata pa ni treba spreminjati. Pri bolnikih z ledvično okvaro, ki se zdravijo z mofetilmikofenolatom in ganciklovirjem ali njegovimi predzdravili, npr. z valganciklovirjem, je treba upoštevati priporočene odmerke za ganciklovir, in bolnike pazljivo spremljati.

Peroralna kontracepcijska sredstva: Kombinacija z mofetilmikofenolatom ne vpliva na farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti peroralnih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 5.2).

Rifampicin: Pri bolnikih, ki ne jemljejo hkrati tudi ciklosporina, hkratna uporaba mofetilmikofenolata in rifampicina povzroči zmanjšanje izpostavljenosti MPA (AUC_{0-12h}), in sicer od 18% do 70%. Ob hkratni uporabi rifampicina je za ohranitev klinične učinkovitosti priporočljivo spremljati ravni izpostavljenosti MPA, odmerke mofetilmikofenolata pa ustrezno prilagoditi.

Sirolimus: Pri bolnikih z ledvičnim presadkom je hkratna uporaba mofetilmikofenolata in CsA povzročila zmanjšanje izpostavljenosti MPA za 30% do 50% v primerjavi z bolniki, ki dobivajo kombinacijo sirolimusa in podobne odmerke mofetilmikofenolata (glejte poglavje 4.4).

Sevelamer: Ob hkratni uporabi mofetilmikofenolata in sevelamerja je bilo opaziti zmanjšanje C_{max} in AUC₀₋₁₂ MPA za 30% oziroma 25%, brez kliničnih posledic (npr. zavrnitev presadka). Da bi čim bolj zmanjšali vpliv na absorpcijo MPA, je priporočljivo vzeti mofetilmikofenolat najmanj eno uro pred zaužitjem sevelamerja ali tri ure po jemanju sevelamerja. Podatkov za kombinacijo mofetilmikofenolata in drugih vezalcev fosfatov (razen sevelamerja) ni.

Trimetoprim/-sulfametoksazol: Opaziti ni bilo nobenega učinka na biološko uporabnost MPA.

Norfloksacin in metronidazol: Pri zdravih prostovoljcih ob hkratni uporabi mofetilmikofenolata z

norfloksacinom in z metronidazolom ločeno ni bilo opaziti večje interakcije. Toda hkratna uporaba norfloksacina in metronidazola skupaj je po enkratnem odmerku mofetilmikofenolata zmanjšala izpostavljenost MPA za približno 30%.

Ciprofloksacin in amoksisilin s klavulansko kislino: Pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena presaditev ledvice, so v dneh, ki so neposredno sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksisilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom zdravila za približno 50 %. Ta učinek se je z neprekinjenim zdravljenjem z antibiotikom zmanjšal, v nekaj dneh po koncu jemanja antibiotikov pa povsem izginil. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso natančen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. To pomeni, da običajno ni nujno spremeniti odmerka mofetilmikofenolata, če ni kliničnih dokazov za disfunkcijo presadka. Vendar pa je treba v primeru jemanja kombinacije teh zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotika izvajati skrben kliničen nadzor.

Takrolimus: Hkratna uporaba mofetilmikofenolata in takrolimusa pri bolnikih z jetrnim presadkom ni pomembno vplivala na AUC in Cmax MPA, aktivnega presnovka mofetilmikofenolata. Nasprotno se je ob dajanju večkratnih odmerkov mofetilmikofenolata (1,5 grama dvakrat na dan) pri bolnikih, ki so jemali takrolimus, AUC takrolimusa povečala za približno 20% . Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa mofetilmikofenolat ni vplival na koncentracijo takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

Druge interakcije: Hkratno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata pri opicah poveča plazemsko AUC MPAG za trikrat. Tako lahko druge učinkovine, za katere je znano, da se prav tako izločajo preko ledvic s tubularno sekrecijo, tekmujejo z MPAG, zaradi česar pride do povišanih plazemskih koncentracij MPAG ali druge snovi, ki se izloča s tubularno sekrecijo.

Živa cepiva: Živih cepiv ne smete predpisovati bolnikom z zmanjšanim imunskim odzivom. Odziv protiteles na druga cepiva se lahko zmanjša (glejte poglavje 4.4).

4.6 Nosečnost in dojenje

Priporočljivo je, da zdravljenja z mofetilmikofenolatom ne začnete, dokler rezultat testa nosečnosti ni negativen. Pred začetkom zdravljenja z mofetilmikofenolatom, med njim in šest tednov po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.5) je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Bolnice je treba seznaniti, da se morajo v primeru zanositve takoj posvetovati s svojim zdravnikom.

Jemanje mofetilmikofenolata med nosečnostjo ni priporočljivo; omejeno mora biti samo na primere, kjer drugega, ustrežnejšega zdravljenja ni na voljo. Jemanje mofetilmikofenolata je pri nosečnicah dovoljeno le, če pričakovana korist odtehta morebitno tveganje za plod. Podatki o uporabi mofetilmikofenolata pri nosečnicah so maloštevilni. Znane pa so prirojene deformacije, vključno z deformacijo ušesa, npr. nepravilno oblikovano ali celo manjkajoče zunanje ali srednje uho pri otrocih tistih mater, ki so se med nosečnostjo zdravile z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. Pri nekaterih nosečnicah, ki so se zdravile z mofetilmikofenolatom, so poročali tudi o spontanem splavu. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv mofetilmikofenolata na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Mofetilmikofenolat se je izločal v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se ta snov izloča tudi v mleko pri ljudeh. Zaradi možnosti hudih škodljivih učinkov mofetilmikofenolata na dojenčke je uporaba mofetilmikofenolata pri doječih materah kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Raziskav o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Farmakodinamični profil in poročila o neželenih reakcijah kažejo, da so tovrstni učinki malo verjetni.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, navedeni v nadaljevanju, zajemajo škodljive reakcije v kliničnih preskušanjih:

Glavne neželene reakcije, povezane z uporabo mofetilmikofenolata v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, zajemajo drisko, levkopenijo, sepsa in bruhanje. Pogostejše so tudi nekatere vrste okužb (glejte poglavje 4.4).

Maligne spremembe:

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresive, obsegajoč kombinacije zdravil vključno z mofetilmikofenolat, obstaja povečano tveganje za nastanek limfomov in drugih malignih sprememb, še posebej kožnih (glejte poglavje 4.4). Limfoproliferativna bolezen ali limfom se je razvil pri 0,6 % bolnikov z ledvičnim (podatek za 2 grama), srčnim in jetrnim presadkom, ki so prejemali mofetilmikofenolat (dnevni odmerek 2 ali 3 grame) v kombinaciji z drugimi imunosupresivi v nadzorovanih kliničnih preskusih, ki so trajali najmanj eno leto. Nemelanomski rak kože se je pojavil pri 3,6 % bolnikov, druge vrste malignih sprememb pa pri 1,1 % bolnikov. Če jih primerjamo z enoletnimi podatki, tudi triletni varnostni podatki pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom niso pokazali nobenih nepričakovanih sprememb v razširjenosti malignih sprememb. Bolnike z jetrnim presadkom so opazovali najmanj 1 leto, vendar manj kot 3 leta.

Oportunistične okužbe:

Pri vseh bolnikih s presadki je povečano tveganje za oportunistične okužbe; tveganje narašča s skupno stopnjo imunosupresivne obremenitve (glejte poglavje 4.4). Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim (podatek za 2 grama), srčnim in jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskusih, ki so trajali najmanj leto dni, dobivali mofetilmikofenolat (dnevni odmerek 2 ali 3 grame) v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so bile mukozna kandidiaza, sindrom CMV/viremija in herpes simpleks. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremije je znašal 13,5 %.

Otroci in mladostniki (od 2. do 18. leta):

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah, ki so zajele 92 bolnikov, starih od 2 do 18 let, ki so dobivali 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan –, sta bili na splošno podobni neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so dobivali 1 gram mofetilmikofenolata dvakrat na dan. Vendar so bili naslednji neželeni pojavi, povezani z zdravljenjem, pogostejši pri otrocih in mladostnikih, zlasti pri otrocih, mlajših od šest let: driska, zastrupitev krvi, levkopenija, slabokrvnost in okužba.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, je lahko zaradi imunosupresije tveganje za neželene učinke večje. Pri starejših bolnikih, ki dobivajo mofetilmikofenolat kot del kombinacije imunosupresivnega zdravljenja, lahko obstaja večje tveganje kot pri mlajših bolnikih za pojav nekaterih okužb (npr. s citomegalovirusom) in morebiti za krvavitev v prebavilih in pljučni edem.

Druge neželene reakcije:

V spodnji preglednici so naštetih neželeni učinki, ki so verjetno ali možno povezani z mofetilmikofenolat. O teh pojavih so poročali pri ≥ 1/10 in pri ≥ 1/100 do <1/10 bolnikov z ledvičnim (podatek za 2 grama), srčnim in jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih dobivali mofetilmikofenolat.

O neželenih učinkih, ki so verjetno ali možno povezani z uporabo mofetilmikofenolata, so poročali pri bolnikih z ledvičnim, srčnim in jetrnim presadkom, ki so se zdravili z mofetilmikofenolat v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi.

V stolpcu »Razvrstitev organskega sistema« so neželeni učinki navedeni po kategorijah pogostnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100; < 1/10), občasni (≥ 1/1.000; < 1/100), redki (≥ 1/10.000; < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000) in niso znani (ko ni bilo mogoče podati ocene na podlagi razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki so v razdelkih pogostnosti spodaj razvrščeni v padajočem vrstnem redu resnosti.

Razvrstitev organskega sistema	Neželeni učinki zdravila
--------------------------------	--------------------------

Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	sepsa, gastrointestinalna kandidiaza, okužba sečil, herpes simpleks, herpes zoster
	pogosti	pljučnica, gripa, okužba dihal, moniliza dihal, gastrointestinalna okužba, kandidiaza, gastroenteritis, okužba, bronhitis, faringitis, sinusitis, glivična okužba kože, kandidiaza kože, vaginalna kandidiaza, rinitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	zelo pogosti	-
	pogosti	kožni rak, benigne kožne novotvorbe
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	levkopenija, trombocitopenija, slabokrvnost
	pogosti	pancitopenija, levkocitoza
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	-
	pogosti	acidoza, hiperkaliemija, hipokaliemija, hiperglikemija, hipomagneziemija, hipokalcemija, hiperholesterolemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, protin, anoreksija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	-
	pogosti	vznemirjenost, zmedenost, depresija, tesnoba, odklon v mišljenju, nespečnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	-
	pogosti	konvulzija, hipertoničnost, tremor, zaspanost, miastenični sindrom, omotičnost, glavobol, parestezija, motnje okušanja
Srčne bolezni	zelo pogosti	-
	pogosti	tahikardija
Žilne bolezni	zelo pogosti	-
	pogosti	hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	-
	pogosti	plevralni izliv, dispneja, kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, slabost
	pogosti	krvavitev v prebavilih, peritonitis, ileus, kolitis, razjeda želodca, razjeda dvanajstnika, 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, izpuščaji, akne, alopecija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	-
	pogosti	artralgija
Bolezni sečil	zelo pogosti	-

	pogosti	okvara ledvic
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	-
	pogosti	edem, pireksija, mrzlica, bolečine, slabo počutje, šibkost
Preiskave	zelo pogosti	-
	pogosti	povečana aktivnost jetrnih encimov, povečana vrednost kreatinina v krvi, povečana raven laktat dehidrogenaze v krvi, povečana vrednost sečnine v krvi, povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zmanjšana telesna masa

Opomba: V tretji fazi raziskav za preprečevanje zavračanja ledvičnega, srčnega in jetrnega presadka so zdravili 501 (2 grama mofetilmikofenolata dnevno), 289 (3 grami peroralnega mofetilmikofenolata dnevno) in 277 bolnikov (2 grama i.v./3 grame peroralnega mofetilmikofenolata dnevno).

Spodaj naštetí neželeni učinki se nanašajo na neželene učinke po pojavu zdravila na trgu:

Neželeni učinki, o katerih so poročali v postmarketinških raziskavah mofetilmikofenolata, so podobni tistim, ki so jih opazili v nadzorovanih študijah o ledvičnih, srčnih in jetrnih presadkih. V nadaljevanju so opisane dodatne neželene reakcije, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg (v oklepajih so navedeni podatki o pogostnosti, če so znani).

Prebavila:

Hiperplazija dlesni ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), kolitis, vključno s citomegalovirusnim kolitisom ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), pankreatitis ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in atrofija črevesnih resic (vilusna atrofija).

Motnje, povezane z imunosupresijo:

Hude, življenjsko nevarne okužbe, vključno z meningitisom, endokarditisom, tuberkulozo in atipično mikobakterijsko okužbo. Pri bolnikih, ki so jemali mofetilmikofenolat, so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), ki se je včasih končala s smrtjo. V teh primerih so bili navadno prisotni dejavniki tveganja za PML, vključno z imunosupresivnim zdravljenjem in oslavitvijo imunskega sistema. Ker so poročali o agranulocitozi ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) in nevtropeniji, je potrebno redno spremljanje bolnikov, ki jemljejo mofetilmikofenolat (glejte poglavje 4.4). Poročali so še o aplastični anemiji in depresiji kostnega mozga pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom; nekateri od njih so umrli.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

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

Pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom, so bili opaženi izolirani primeri neobičajne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huetovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšim delovanjem nevtrofilcev. Te spremembe lahko nakazujejo »pomik v levo« v zrelosti nevtrofilcev pri hematoloških preiskavah, ki jih je pri bolnikih, ki jemljejo imunosupresive, kot je mofetilmikofenolat, mogoče napačno interpretirati kot znak vnetja.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pri bolnikih, ki so jemali mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o redkih primerih intersticijske bolezni pljuč in pljučne fibroze, ki se je končala s smrtjo.

Preobčutljivost:

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

Prirojene okvare: za več informacij glejte poglavje 4.6.

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih preskušanj in opazovanj v postmarketinških raziskavah zdravila so poročali o prevelikem odmerjanu mofetilmikofenolata. V številnih primerih niso poročali o neželenih dogodkih. Kadar pa so poročali o neželenih dogodkih, so bili ti v pričakovanih okvirih varnostnega profila zdravila.

Pričakovati je, da bi preveliki odmerki mofetilmikofenolata lahko povzročili čezmerno supresijo imunskega sistema ter povečano dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se razvije nevtropenija, je treba zdravljenje z mofetilmikofenolatом prekiniti ali zmanjšati odmerke (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi hemodializa odstranila klinično pomembne količine MPA ali MPAG. Sekvestranti žolčnih kislin, kot jeolestiramin, lahko odstranijo MPA z zmanjševanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivna sredstva ATC oznaka: LO4AA06.

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester MPA. MPA je močan, nekompetitivni, selektivni in reverzibilni zaviralec inozin monosfat dehidrogenaze in torej zavira *de novo* pot sinteze gvanozinskih nukleotidov, ne da bi se vključil v DNK. Ker je proliferacija T- in B-limfocitov odločilno odvisna od *de novo* sinteze purinov – druge vrste celic lahko uporabijo stranske poti –, ima MPA močnejši citostatični učinek na limfocite kot na druge celice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi se mofetilmikofenolat hitro in obsežno absorbira ter presistensko popolnoma presnovi do aktivnega presnovka, MPA. Supresija akutne zavrnitve po presaditvi ledvice kaže, da je imunosupresivna dejavnost mofetilmikofenolata povezana s koncentracijo MPA. Srednja biološka uporabnost peroralnega mofetilmikofenolata, na osnovi AUC MPA, je glede na i.v. mofetilmikofenolat 94%. Pri 1,5-gramskih odmerkih dvakrat na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom hrana ne vpliva na obseg absorpcije (AUC MPA) mofetilmikofenolata. Je pa hrana zmanjšala C_{max} MPA za 40 %. Po peroralnem zaužitju ni mogoče sistemsko izmeriti ravni mofetilmikofenolata v plazmi. Pri klinično relevantnih koncentracijah je MPA 97-odstotno vezana na plazemski albumin.

Enterohepatični ponovni obtok je povzročil sekundarno povečanje koncentracije MPA v plazmi, približno šest do dvanajst ur po zaužitju odmerka. Hkratna uporaba holestiramina (4 grami trikrat na dan), zmanjša AUC MPA za približno 40%, kar kaže na visoko stopnjo enterohepatičnega ponovnega obtoka.

MPA se v glavnem presnavlja z glukuronil transferazo in tvori fenolni glukuronid MPA (MPAG), ki ni farmakološko aktiven.

Zanemarljiva količina učinkovine (< 1 % odmerka) se izloči v obliki MPA z urinom. Pri peroralni uporabi radioaktivno označenega mofetilmikofenolata se uporabljeni odmerek izloči v celoti, in sicer se 93 % uporabljenega odmerka izloči v z urinom, 6% pa z blatom. Večina (približno 87%) uporabljenega odmerka se izloči z urinom v obliki MPAG.

Hemodializa pri klinično ugotovljenih koncentracijah ni vplivala na izločanje MPA in MPAG. Kljub temu pa so se pri visokih koncentracijah MPAG v plazmi (> 100 µg/ml) izločile majhne količine MPAG.

V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki z ledvičnim, srčnim in jetrnim presadkom približno za 30 % manjšo povprečno AUC MPA, in približno za 40 % manjšo

povprečno C_{max} v primerjavi s kasnejšim obdobjem po presaditvi (tri do šest mesecev po presaditvi).

Okvara ledvic:

V raziskavi enkratnega odmerka (šest oseb v skupini) je bila srednja vrednost AUC MPA v plazmi bolnikov s hudo kronično okvaro ledvic (glomerularna filtracija < 25ml/min/1,73 m²) za 28–75% večja v primerjavi s srednjimi vrednostmi, opaženimi pri zdravih ljudeh ali ljudeh z lažjo okvaro ledvic. Kljub temu je bila povprečna AUC MPAG pri enojnem odmerku tri- do šestkrat višja pri ljudeh s hudo ledvično okvaro kot pri tistih z lažjo okvaro ledvic ali pri zdravih ljudeh, kar se ujema z znanim izločanjem MPAG skozi ledvice. Večkratno odmerjanje mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ni bilo raziskano. Ni podatkov za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo kronično okvaro ledvic.

Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka:

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka po presaditvi je bila srednja AUC (0-12h) MPA primerljiva s tisto, ki je bila opažena pri bolnikih, pri katerih v obdobju po presaditvi ni prišlo do zapoznelega delovanja presadka. Srednja raven AUC (0-12h) MPAG v plazmi je bila dva- do trikrat večja kot pri bolnikih, pri katerih v obdobju po presaditvi ni prišlo do zapoznelega delovanja presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka se lahko pojavi prehodno zvišanje proste frakcije in koncentracije MPA plazmi. Prilagajanje odmerka mofetilmikofenolata ni potrebno.

Okvara jeter: Parenhimska bolezen jeter pri prostovoljcih z alkoholno cirozo ni pomembno vplivala na proces glukuronidacije MPA. Vpliv bolezni jeter na ta proces je verjetno odvisen od posamezne 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 (od 2. do 18. leta):

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih z ledvičnim presadkom, ki so dobivali po 600 mg/m² mofetilmikofenolata v peroralni obliki dvakrat na dan. S tem odmerkom je bila dosežena vrednost AUC MPA, ki je podobna vrednosti pri odraslih bolnikih s presadkom, ki so prejeli mofetilmikofenolat v 1-gramskih odmerkih dvakrat na dan v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC MPA so bile v starostnih skupinah podobne v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi.

Starejši bolniki (≥ 65 let):

Farmakokinetičnega delovanja mofetilmikofenolata pri starejših bolnikih niso preučevali.

Peroralna kontracepcijska sredstva:

Hkratna uporaba mofetilmikofenolata ni vplivala na farmakokinetične lastnosti peroralnih kontracepcijskih sredstev (glejte poglavje 4.5). Raziskave hkratne uporabe mofetilmikofenolata (1 gram dvakrat dnevno) in kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo etinilestradiol (0,02 do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) ali gestoden (0,05 do 0,10 mg), pri 18 ženskah brez presadkov (brez jemanja drugih imunosupresivov) v obdobju treh zaporednih menstruacijskih ciklusov, niso pokazale klinično pomembnega vpliva mofetilmikofenolata na peroralne kontraceptive in na njihovo supresivno delovanje na ovulacijo. Serumske vrednosti LH, FSH in progesterona se niso pomembno spremenile.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni povzročal tumorjev. Posledica najvišjega odmerka, ki ga so preskusili v študijah kancerogenosti na živalih, je bila približno 2- do 3-krat večja sistemska izpostavljenost (AUC ali C_{max}) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so dobivali priporočeni klinični odmerek 2g/dan, in 1,3- do 2-krat večja sistemska izpostavljenost (AUC ali C_{max}) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so dobivali priporočeni klinični odmerek 3g/dan.

Dve študiji genotoksičnosti (*in vitro* mišji limfonski preskus ter *in vivo* mišji mikronukleusni test kostnega mozga pri miših) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči kromosomske nepravilnosti (aberracije). Ta učinek je mogoče povezati s farmakodinamičnim načinom delovanja, tj. z

zaviranjem sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi *in vitro* preskusi za odkrivanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost podganjih samcev, ki so dobivali peroralne odmerke do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku pomeni dva- do trikratno klinično izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2g/dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in 1,3- do 2-kratno klinično izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3g/dan pri bolnikih s srčnim presadkom.

Pri študijah plodnosti in razmnoževanja pri podganjih samicah je odmerek 4,5 mg/kg/dan povzročal malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri potomcih prvega rodu, pri materi pa toksičnosti niso opazili. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2g/dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3g/dan pri bolnikih s srčnim presadkom. Vpliva na plodnost in sposobnost razmnoževanja podganjih samic ali naslednjih rodov niso opazili.

Pri študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile resorpcije in malformacije zarodkov pri podganah, ki so dobivale 6 mg/kg/dan (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo), in pri kuncih, ki so dobivali 90 mg/kg/dan (vključno s kardiovaskularnimi in ledvičnimi okvarami, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkorna kila), pri materi pa toksičnosti niso opazili. Sistemska izpostavljenost pri teh različnih odmerkih je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2g/dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3g/dan pri bolnikih s srčnim presadkom.

Glejte poglavje 4.6.

Hematopoetski in limfatični sistemi so bili primarno prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Ti učinki so se pojavili pri sistemskih ravneh izpostavljenosti, ki so enake ali manjše od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku 2 g/dan pri bolnikih s presajenimi ledvicami. Pri psih so opazili gastrointestinalne učinke pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku. Gastrointestinalni in renalni učinki, skupaj z dehidracijo, so bili opaženi tudi pri opicah ob najvišjem odmerku (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 na ljudeh, ki so z varnostnega vidika za bolnike pomembnejši (glejte poglavje 4.8).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mofetilmikofenolat Accord 500 mg filmsko obložene tablete:

mikrokristalna celuloza

povidon (K-90)

hidroksipropilceluloza

smukec

premrežen natrijev karmezolat

magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza 6 cps

titanov dioksid (E171)

makrogol 400

indigotin (E132)

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Pretisni omot shranite v zunanji kartonski škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Mofetilmikofenolat Accord 500 mg filmsko obložene tablete: v škatli je 50 tablet (pakiranih v pretisnih omotih po 10)

V škatli je 150 tablet (pakiranih v pretisnih omotih po 10). Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Mofetilmikofenolat Accord 500 mg filmsko obložene tablete so pakirane v bele, neprozorne PVC/PVdC-aluminijeve pretisne omote v kartonski škatli, skupaj z navodilom za uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ker je mofetilmikofenolat deloval na podgane in kunce teratogeno, se tablet zdravila Mofetilmikofenolat Accord 500 mg filmsko obložene tablete ne sme zdrobiti.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF,
Združeno kraljestvo

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-198/13

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

29.6.2009

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.11.2012