

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Mofylan 500 mg filmom obložene tablete.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Grimizne boje, oblika kapsule, dvostruko ispupčene, filmom obložene tablete s oznakom „AHI“ na jednoj strani i brojem „500“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mofylan 500 mg tablete indicirane su u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za prevenciju akutnog odbacivanja transplantata u bolesnika s presađenim alogeničnim bubregom, srcem ili jetrom.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje Mofylan 500 mg tabletama smiju započeti i voditi samo adekvatno educirani specijalisti za transplantaciju.

Doziranje

Primjena kod presađivanja bubrega

Odrasli

Mofylan 500 mg tablete treba početi primjenjivati unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza u bolesnika s presađenim bubregom je 1 g dvaput dnevno (dnevna doza: 2 g).

Pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina

Preporučena doza mofetilmikofenolata je 600 mg/m² primijenjena peroralno dvaput dnevno (do najviše 2 g na dan).

Mofylan 500 mg tablete smiju se propisivati samo bolesnicima čija je površina tijela veća od 1,5 m², i to u dozi od 1 g dvaput dnevno (dnevna doza: 2 g). Budući da su u ovoj dobnoj skupini neke

nuspojave učestalije negoli u odraslih (vidjeti dio 4.8.), možda će biti potrebno privremeno smanjenje doze ili prekid terapije, pritom valja uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući težinu reakcije.

Pedijatrijska populacija u dobi < 2 godine

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 2 godine su ograničeni. Nisu dovoljni da bi se na temelju njih mogle dati preporuke o doziranju te se stoga primjena lijeka u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Primjena kod presađivanja srca

Odrasli

Mofylan 500 mg tablete treba početi primjenjivati unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza u bolesnika s presađenim srcem je 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza: 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika s presađenim srcem.

Primjena kod presađivanja jetre

Odrasli

Tijekom prvih 4 dana nakon presađivanja jetre mora se primjenjivati intravenski oblik mofetilmikofenolata, a s primjenom tableta treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena peroralna doza u bolesnika s presađenom jetrom je 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza: 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika s presađenom jetrom.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe

Preporučena doza za starije osobe je 1 g dvaput dnevno u bolesnika s presađenim bubregom te 1,5 g dvaput dnevno u bolesnika s presađenim srcem ili jetrom.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²), moraju se izbjegavati doze veće od 1 g dvaput dnevno, nakon postoperativnog razdoblja. Te bolesnike treba pažljivo nadzirati. U bolesnika u kojih nakon transplantacije dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega (vidjeti dio 5.2.) dozu ne treba prilagođavati. Nema dostupnih podataka o bolesnicima s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije.

Teško oštećenje jetre

Bolesnicima s presađenim bubregom i teškom bolesti jetrenog parenhima dozu ne treba prilagođavati. Nema dostupnih podataka o bolesnicima s presađenim srcem i teškom bolesti jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja organa

Mikofenolatna kiselina (eng. *mycophenolic acid*, MPA) je aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Farmakokinetika MPA ne mijenja se pri odbacivanju presađenog bubrega pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti primjenu Mofylan 500 mg tableta. Nema osnove za prilagođavanje doze Mofylan 500 mg tableta nakon odbacivanja presađenog srca. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka pri odbacivanju presađene jetre.

Način primjene

Peroralna primjena.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, mofetilmikofenolat tablete ne smiju se drobiti.

4.3. Kontraindikacije

- mofetilmikofenolat se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na mofetilmikofenolat (vidjeti dio 4.8).
- mofetilmikofenolat se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
- liječenje lijekom mofetilmikofenolat ne smije se započeti kod žena reproduktivne dobi bez predodjenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotečajne primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6)
- mofetilmikofenolat se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- mofetilmikofenolat se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od limfoma i ostalih zloćudnih bolesti, napose kožnih (vidjeti dio 4.8.). Čini se da je rizik povezan s intenzitetom i trajanjem imunosupresije, a ne s primjenom nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od karcinoma kože, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i Mofylan 500 mg tablete, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu

imati smrtni ishod i sepse (vidjeti dio 4.8.). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, poput reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C i infekcije uzrokovane polioma virusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). Prijavljeni su slučajevi hepatitisa kao posljedice reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C u nositelja virusa liječenih imunosupresivima. Ove infekcije su često povezane s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koje liječnik mora uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici imunosuprimiranih bolesnika koji imaju sve slabiju bubrežnu funkciju ili neurološke simptome.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju mofetilmikofenolat i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatičke učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je poboljšanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sustava

Bolesnike koji uzimaju Mofylan 500 mg tablete potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koja može biti uzrokovana mofetilmikofenolatom, virusnom infekcijom, lijekovima u istodobnoj primjeni ili kombinacijom spomenutih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju Mofylan 500 mg tablete treba provjeravati kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca te dvaput mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca, a potom jedanput mjesečno tijekom prve godine uzimanja lijeka. Razvije li se neutropenija (apsolutni broj neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), možda će biti potrebno privremeno ili potpuno prekinuti terapiju Mofylan 500 mg tabletama.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (eng. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Način na koji mofetilmikofenolat uzrokuje izoliranu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze ili prestanak liječenja mofetilmikofenolatom može dovesti do povlačenja izolirane aplazije eritrocita. U transplantiranih primatelja promjene u liječenju mofetilmikofenolatom smiju se poduzeti samo pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju mofetilmikofenolat potrebno je uputiti da odmah prijave svom liječniku bilo koji znak infekcije, neočekivane modrice, krvarenje ili bilo koje druge znakove smanjenja funkcije koštane srži.

Bolesnike treba upozoriti da bi za vrijeme uzimanja Mofylan 500 mg tableta cijepljenje moglo biti manje djelotvorno te da trebaju izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva (vidjeti dio 4.5.). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju moraju se pridržavati nacionalnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

Budući da je uzimanje mofetilmikofenolata povezano s povećanom učestalosti nuspojava probavnog sustava, uključujući manje česte pojave gastrointestinalnih ulkusa, krvarenja i perforacije, Mofylan 500 mg tablete treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolesti probavnog sustava.

Mofetilmikofenolat inhibira IMPDH (inozin-monofosfat-dehidrogenazu). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu u bolesnika s rijetkom nasljednom deficijencijom hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT), npr. onih s Lesch-Nyhanovim i Kelley-Seegmillerovim sindromom.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinirana terapija prebacuje s protokola koji sadrže imunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA (npr. ciklosporin), na druge lijekove koji nemaju takav učinak (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept) ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA-u. Lijekove iz drugih skupina koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA (npr. kolestiramin, antibiotici) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine i djelotvornost mofetilmikofenolata (vidjeti također dio 4.5.). Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MPA kod prelaska na drugu kombiniranu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima).

Ne preporučuje se primjena mofetilmikofenolata istodobno s azatioprinom jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Omjer koristi i rizika pri primjeni mofetilmikofenolata u kombinaciji sa sirolimusom nije ustanovljen (vidjeti dio 4.5.).

Posebne populacije

U usporedbi s mlađim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa od 45% do 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa od 23% do 27%). Stoga je Mofylan kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka. Žene reproduktivne dobi mora se upoznati s rizicima i upozoriti da se pridržavaju preporuka navedenih u dijelu 4.6 (npr. korištenja kontracepcijskih metoda, provođenja testova na trudnoću)

prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Mofylan. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji ukazuju na visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tijekom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Mofylan koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost neučinkovitosti kontraceptiva i neplanirane trudnoće.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se bolesnicima pomoglo izbjeći izlaganje ploda mikofenolatu i kako bi im se pružile dodatne važne sigurnosne informacije, nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenje o teratogenosti mikofenolata, dati savjeti o kontracepciji prije početka liječenja te upozoriti na potrebu za provođenjem testova na trudnoću. Liječnici moraju ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i bolesnicima muškoga spola, pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi primijećene su prilikom primjene mofetilmikofenolata s aciklovirom, u odnosu na primjenu aciklovira zasebno. Promjene u farmakokinetici mikofenolglukuronida (MPAG-a) (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (porast razine MPAG za 8 %) i ne smatraju se klinički značajnima. Budući da koncentracije MPAG u plazmi rastu kad je funkcija bubrega oštećena, kao što rastu i koncentracije aciklovira, postoji mogućnost kompeticije mofetilmikofenolata i aciklovira, ili njihovih predliješkova, npr. valaciklovira, za tubularnu sekreciju, pri čemu koncentracije obaju lijekova mogu još više porasti.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Smanjenje izloženosti mikofenolatoj kiselini (MPA) primijećeno je kod primjene antacida kao što su magnezijev i aluminijev hidroksid te IPP uključujući lanzoprazol i pantoprazol, s mofetilmikofenolatom. Prilikom usporedbe stopa odbacivanja transplantata ili stopa gubitka presatka između bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom i IPP s bolesnicima liječenim

mofetilmikofenolatom koji nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ovi podaci podržavaju ekstrapolaciju tih zaključaka na sve antacide jer je smanjenje izloženosti kod istodobne primjene mofetilmikofenolata s magnezijevim i aluminijskim hidroksidom znatno manje nego kad se mofetilmikofenolat istodobno primjenjuje s IPP.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu cirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti mofetilmikofenolata.

Kolestiramin

Nakon primjene jednokratne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u zdravih ispitanika koji su prethodno tijekom četiri dana primali po 4 g kolestiramina triput dnevno, AUC (površina ispod krivulje) mikofenolatne kiseline smanjila se za 40 % (vidjeti dio 4.4. i dio 5.2.). Potreban je povećani oprez pri istodobnoj primjeni zbog moguće smanjene djelotvornosti mofetilmikofenolata.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A.

Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30%.

Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe mofetilmikofenolatom i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30-50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze mofetilmikofenolata (vidjeti i dio 4.4). Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA, treba očekivati promjene u izloženosti MPA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode β -glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksisilin s klavulanskom kiselinom

Kod primatelja bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksicilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MPA. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tijekom kombiniranog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol

Kod zdravih dobrovoljaca nisu opažene značajne interakcije pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i

metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za približno 30% nakon jedne doze mofetilmikofenolata.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nije opažen učinak na bioraspoloživost MPA.

Lijekovi koji utječu na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)

Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju glukuronidaciju MPA može povećati izloženost MPA-u.

Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s mofetilmikofenolatom.

Izavukonazol

Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast $AUC_{0-\infty}$ MPA za 35%.

Telmisartan

Istodobna primjena telmisartana i mofetilmikofenolata snizila je koncentracije MPA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti UGT1A9. Kada su se uspoređivale stope odbacivanja transplantata, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom koji su istodobno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja jednokratne primjene peroralnog mikofenolata i intravenski primijenjenog ganciklovira u preporučenoj dozi, kao i na temelju poznatih učinaka oslabljene bubrežne funkcije na farmakokinetiku mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.2.) i ganciklovira, pretpostavlja se da će pri istodobnoj primjeni tih lijekova (koji se natječu za mehanizam izlučivanja bubrežnim kanalicima) porasti koncentracije MPAG i ganciklovira. Ne očekuje se znatnija promjena farmakokinetike MPA te prilagođavanje doze mofetilmikofenolata nije potrebno. U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega, koji istodobno uzimaju mofetilmikofenolat i ganciklovir ili njegov prolijek, npr. valganciklovir, potrebno je razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i bolesnike pažljivo pratiti.

Oralni kontraceptivi

Farmakokinetika i farmakodinamika oralnih kontraceptiva nisu se promijenile pri njihovoj istodobnoj primjeni s mofetilmikofenolatom (vidjeti dio 5.2.).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena mofetilmikofenolata i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA-u (AUC_{0-12h}) od 18% do 70%. Preporučuje se praćenje razina izloženosti MPA-u i prilagođavanje doze mofetilmikofenolata prema njima radi zadržavanja kliničke djelotvornosti pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{max} i AUC_{0-12h} MPA za 30 odnosno 25% primijećeno je pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presađenog

organa). Međutim, preporuča se primjena mofetilmikofenolata najmanje jedan sat prije ili tri sata nakon uzimanja sevelamera da bi se umanjio učinak na apsorpciju MPA. Nema podataka o interakcijama između mofetilmikofenolata i drugih lijekova koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

U bolesnika s presađenom jetrom u kojih je započeto liječenje mofetilmikofenolatom i takrolimusom, istodobna primjena takrolimusa nije značajno utjecala na AUC i C_{max} aktivnog metabolita mofetilmikofenolata, MPA.

Nasuprot tome, AUC takrolimusa se povećao za približno 20 % u bolesnika s presađenom jetrom liječenih takrolimusom i višekratnim dozama mofetilmikofenolata (1,5 g dvaput dnevno). Čini se da u bolesnika s presađenim bubregom mofetilmikofenolat nije utjecao na koncentraciju takrolimusa (vidjeti dio 4.4.).

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari koje se izlučuju putem bubrežnih kanalića mogu natjecati s MPAG-om i tako povećati plazmatske koncentracije MPAG-a ili drugih tvari koje se izlučuju bubrežnim kanalićima.

Živa cjepiva

Bolesnici s oslabljenim imunološkim odgovorom ne smiju primati živa cjepiva. Odgovor antitijela na ostala cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti i dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Mofylan koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

Mofylan je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći.

Žene reproduktivne dobi mora se na početku liječenja upozoriti na povećan rizik od gubitka ploda i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja lijekom Mofylan, žene reproduktivne dobi moraju imati dva negativna nalaza testova na trudnoću provedenih na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti drugi test 8 - 10 dana nakon prvoga. Ako kod presađivanja organa

preminulih davatelja nije moguće provesti dva testa u razmaku od 8 - 10 dana prije početka liječenja (zbog razdoblja dostupnosti presatka), jedan test na trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi 8 - 10 dana nakon toga.

Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj indikaciji (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Liječnik mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako dođe do trudnoće.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi, pa izlaganje tijekom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija;

- Spontani pobačaji prijavljeni su kod 45 – 49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.
- Prema izvješćima iz literature, malformacije su se pojavile u 23 – 27% živorođene djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 – 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene lijeku Mofylan u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Pokazalo se da se mofetilmikofenolat izlučuje u mlijeko štakorica koje doje. Nije poznato izlučuje li se ta tvar u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mofetilmikofenolata u dojenčadi, mofetilmikofenolat je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3.).

Muškarci

Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon što je otac bio izložen mofetilmikofenolatu.

MPA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MPA prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MPA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenolat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: preporučuje se da spolno aktivni bolesnici muškog spola ili njihove partnerice koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškarca i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mofetilmikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalificirani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začecem djeteta.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Farmakodinamički profil i prijavljene nuspojave upućuju na zaključak da takvi učinci nisu vjerojatni.

4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave obuhvaćaju nuspojave koje su zabilježene u kliničkim ispitivanjima

Glavne nuspojave, povezane s primjenom mofetilmikofenolata u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima su proljev, leukopenija, sepsa i povraćanje, a dokazana je veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4.).

Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, napose kožnih (vidjeti dio 4.4.). Limfoproliferativna bolest ili limfom razvio se u 0,6 % bolesnika koji su uzimali mofetilmikofenolat tablete (2 g ili 3 g dnevno) u kombinaciji s drugim imunosupresivima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenima u bolesnika s presađenim bubregom (podaci za dozu od 2 g), srcem ili jetrom, praćenih najmanje godinu dana. Kožni karcinomi (ne melanom), razvili su se u 3,6 % bolesnika, a druge vrste zloćudnih bolesti javile su se u 1,1 % bolesnika. Podaci o sigurnosti zasnovani na trogodišnjem praćenju bolesnika s presađenim bubregom ili srcem nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u usporedbi s podacima dobivenima jednogodišnjim praćenjem. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su najmanje godinu dana do najduže 3 godine.

Oportunističke infekcije

Svi bolesnici podvrgnuti transplantaciji izloženi su povećanom riziku od oportunističkih infekcija; rizik se povećava razmjerno ukupno primijenjenoj imunosupresivnoj terapiji (vidjeti dio 4.4.). Najčešće oportunističke infekcije u bolesnika s presađenim bubregom (podaci za dozu

od 2 g), srcem ili jetrom, praćenih u kontroliranim kliničkim ispitivanjima najmanje godinu dana, koji su primali mofetilmikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) zajedno s drugim imunosupresivima, bile su: mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i infekcija izazvana virusom herpes simpleks. Udio bolesnika s CMV viremijom/sindromom iznosio je 13,5 %.

Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava uočenih u kliničkom ispitivanju koje je obuhvatilo 92 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 18 godina, koji su primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvaput dnevno bile su, uglavnom, slične onima uočenima u odraslih bolesnika koji su primali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno. Međutim, nuspojave uočene nakon terapije bile su učestalije u populaciji pedijatrijskih bolesnika u usporedbi s odraslima, napose u djece mlađe od 6 godina: proljev, sepsa, leukopenija, anemija i infekcija.

Starije osobe

Stariji bolesnici (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izloženi većem riziku od nuspojava zbog imunosupresije. U starijih bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat kao sastavni dio kombinirane imunosupresivne terapije, moguć je, u usporedbi s mlađim osobama, veći rizik od određenih infekcija (uključujući invazivnu bolest tkiva izazvanu citomegalovirusom), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

Druge nuspojave

U tablici niže, navedene su nuspojave koje su moguće ili vjerojatno bile povezane s uzimanjem mofetilmikofenolata, prijavljene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod ≥1/10 i ≥1/100 do <1/10 bolesnika s presađenim bubregom (podaci za dozu od 2 g), srcem ili jetrom.

Nuspojave, vjerojatno ili moguće povezane s primjenom mofetilmikofenolata u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima, prijavljene u bolesnika s presađenim bubregom, srcem ili jetrom

Unutar pojedine klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene s obzirom na njihovu učestalost: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); manje često (≥1/1000 do <1/100); rijetko (≥1/10 000 do <1/1 000); vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav		Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često	sepsa, gastrointestinalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, herpes simpleks, herpes zoster
	Često	upala pluća, gripa, respiratorne infekcije, respiratorna monilijaza, gastrointestinalna infekcija, kandidijaza, gastroenteritis, infekcija, bronhitis, faringitis, sinusitis, gljivična infekcija kože, kožna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, rinitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Vrlo često	/
	Često	rak kože, dobroćudna novotvorina kože

Organski sustav		Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	leukopenija, trombocitopenija, anemija
	Često	pancitopenija, leukocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	/
	Često	acidoza, hiperkalemija, hipokalemija, hiperglikemija, hipomagnezijemija, hipokalcemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperuricemija, giht, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	/
	Često	agitacija, konfuzno stanje, depresija, anksioznost, nenormalno razmišljanje, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	/
	Često	konvulzije, hipertoničnost, tremor, somnolencija, mijastenični sindrom, omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija
Srčani poremećaji	Vrlo često	/
	Često	tahikardija
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	/
	Često	hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Vrlo često	/
	Često	pleuralni izljev, dispneja, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	povraćanje, bol u abdomenu, proljev, mučnina
	Često	gastrointestinalno krvarenje, peritonitis, ileus, kolitis, želučani ulkus, ulkus dvanaesnika, gastritis, ezofagitis, stomatitis, zatvor, dispepsija, flatulencija, eruktacija
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često	/
	Često	hepatitis, žutica, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	/
	Često	hipertrofija kože, osip, akne, alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	/
	Često	artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	/
	Često	oštećenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	/
	Često	edem, vrućica, zimica, bol, malaksalost, astenija
Pretrage	Vrlo često	/
	Često	povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišena vrijednost kreatinina u krvi, povišena vrijednost laktatdehidrogenaze u krvi, povišena vrijednost ureje u krvi, povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi, smanjenje tjelesne težine

Napomena : U fazi III ispitivanja provedenima radi prevencije odbacivanja presađenog bubrega, srca ili jetre obuhvaćeno je, redom, 501 bolesnik (2 g dnevno mofetilmikofenolata), 289 bolesnika (3 g dnevno mofetilmikofenolata) i 277 bolesnika (2 g intravenski /3 g preoralnog mofetilmikofenolata dnevno).

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet slične su onima uočenima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom, srcem ili jetrom. Dodatne nuspojave prijavljene tijekom post-marketingškog praćenja sigurnosti primjene mofetilmikofenolata navedene su u nastavku s učestalošću navedenom u zagradama ako je ona poznata.

Poremećaji probavnog sustava

Hiperplazija gingive ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), kolitis, uključujući citomegalovirusni kolitis ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), pankreatitis ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofija crijevnih resica.

Infekcije

Ozbiljne, po život opasne infekcije, uključujući meningitis, endokarditis, tuberkulozu i atipičnu mikobakterijsku infekciju. Kod bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući i mofetilmikofenolat, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom. Prijavljene su agranulocitoza ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenija, stoga se preporučuje redovito praćenje bolesnika koji uzimaju Mofylan 500 mg tablete (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom zabilježeni su i slučajevi aplastične anemije i depresije koštane srži, od kojih su neki imali smrtan ishod.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Prijavljene su izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia, PRCA*) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom (vidjeti dio 4.4.).

Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo“ zrelosti neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju mofetilmikofenolat, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Preosjetljivost

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

U bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije u djece bolesnica liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske plućne bolesti i plućne fibroze kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom.

Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih (učestalost nepoznata).

Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima (učestalost nepoznata).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Izvješća o predoziranju mofetilmikofenolatom zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U mnogima od tih slučajeva nisu zabilježeni štetni događaji. U onim slučajevima predoziranja u kojima su zabilježeni štetni događaji, profil tih događaja odgovara sigurnosnom profilu lijeka.

Očekuje se da bi predoziranje mofetilmikofenolatom možda moglo rezultirati prekomjernim potiskivanjem funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4.). Ako se razvije neutropenija, potrebno je prekinuti primjenu mofetilmikofenolata ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4.).

Ne treba očekivati da će se hemodijalizom ukloniti klinički značajne količine MPA ili MPAG-a. Lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, npr. kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjivanjem enterohepatične recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2.).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolatne kiseline (eng. *mycophenolic acid*, MPA). MPA je jak, selektivan, nekompetitivan i reverzibilan inhibitor inozin-monofosfat-dehidrogenaze te stoga *de novo* inhibira put sinteze gvanozin-nukleotida bez ugradnje u DNA. Budući da je proliferacija limfocita T i B izrazito ovisna o *de novo* sintezi purina, dok se druge vrste stanica mogu služiti alternativnim putovima, citostatski učinci MPA na limfocite su izraženiji negoli na druge stanice.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Mofetilmikofenolat se nakon peroralne primjene brzo i opsežno apsorbira i prolazi cjelokupni metabolizam sve do aktivnog metabolita, MPA. Supresijom akutnog odbacivanja nakon presađivanja bubrega dokazano je da imunosupresivna aktivnost mofetilmikofenolata korelira s koncentracijom MPA. Srednja bioraspoloživost peroralno primijenjenog mofetilmikofenolata, procijenjena na temelju AUC mikofenolatne kiseline iznosi 94 % u odnosu na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana nema utjecaj na stupanj apsorpcije (AUC mikofenolatne kiseline) mofetilmikofenolata primijenjenog u dozi od 1,5 g dvaput dnevno u bolesnika s presađenim bubregom. Međutim, C_{max} mikofenolatne kiseline smanjena je u prisutnosti hrane za 40%. Mofetilmikofenolat se nakon peroralne primjene ne može u plazmi naći u mjerljivim koncentracijama.

Distribucija

Zbog enterohepatičke recirkulacije sekundarni porast koncentracije MPA u plazmi obično nastupa otprilike 6 – 12 sati nakon uzete doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40 % vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), što ukazuje na značajnu količinu enterohepatične recirkulacije.

97 % MPA prisutnog u klinički značajnim koncentracijama vezano je na albumin u plazmi.

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), pri čemu nastaje fenolni glukuronid mikofenolatne kiseline (MPAG), koji nije farmakološki aktivan. *In vivo*, MPAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MPA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljevanje, leukopenija).

Eliminacija

Zanemariva se količina lijeka izlučuje u obliku MPA (< 1 % primijenjene doze) u urin. Peroralna primjena radioizotopom obilježenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, pri čemu se 93 % primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6 % u fecesu. Većina se primijenjene doze (oko 87 %) u urin izluči u obliku MPAG-a.

Pri klinički mjerodavnim koncentracijama ni MPA ni MPAG se ne mogu ukloniti hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (> 100µg/ml), uklonjene su male količine MPAG-a.

Interferencijom s enterohepatičnom cirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snižuju AUC MPA (vidjeti dio 4.9).

Raspoloživost MPA ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspoloživosti MPA sudjeluju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prijenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MPA, ali čini se da je njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrezima

MPA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

U ranom posttransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) u bolesnika s presađenim bubregom, srcem ili jetrom, srednja vrijednost AUC mikofenolatne kiseline niža je oko 30 % , a C_{max} oko 40 % niža od one u kasnom posttransplantacijskom razdoblju (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

U ispitivanju primjene jedne doze (6 ispitanika/skupina), srednje vrijednosti AUC mikofenolatne kiseline u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) bile su 28 – 75 % veće od onih u zdravih ispitanika i bolesnika s blažim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije. Međutim, srednja vrijednost AUC MPAG-a nakon jedne doze bila je u bolesnika s teško oštećenom bubrežnom funkcijom 3 – 6 puta veća od one u bolesnika s blažim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije ili zdravih ispitanika, što je u skladu s poznatom činjenicom da se MPAG uklanja putem bubrega. Utjecaj višekratnih doza mofetilmikofenolata u bolesnika s teško kronično oštećenom funkcijom bubrega nije ispitan. Nema dostupnih podataka o bolesnicima s presađenim srcem ili jetrom i teško kronično oštećenom funkcijom bubrega.

Odgođena funkcija presađenog bubrega

U bolesnika s odgođenom uspostavom funkcije presađenog bubrega, srednja vrijednost AUC mikofenolatne kiseline (0-12 sati) bila je usporediva s onom u bolesnika bez odgođene uspostave bubrežne funkcije nakon presađivanja. Srednja vrijednost AUC MPAG-a u plazmi (0 – 12 sati) bila je 2 – 3 puta veća od one u bolesnika bez odgođene uspostave bubrežne funkcije nakon presađivanja. U plazmi bolesnika s odgođenom uspostavom funkcije presađenog bubrega moguće je kratkotrajni porast slobodne frakcije i koncentracije MPA. Prilagodba doze mofetilmikofenolata nije nužno potrebna.

Oštećenje jetre

U dobrovoljaca s alkoholnom cirozom, procesi glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nepromijenjeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj bolesti jetre na taj proces vjerojatno ovisi o pojedinoj bolesti. Ipak, bolesti jetre u kojima prevladava oštećenje žuči, poput primarne bilijarne ciroze, mogu imati drukčiji učinak.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri procijenjeni su u 49 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do 18 godina) s presađenim bubregom, koji su primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata peroralno dvaput dnevno. Pri toj su dozi vrijednosti MPA mikofenolatne kiseline bile slične onima u odraslih bolesnika s presađenim bubregom koji su uzimali mofetilmikofenolat u dozi od 1 g dvaput dnevno tijekom ranog i kasnog poslijetransplantacijskog razdoblja. Vrijednosti AUC za MPA u ranom i kasnom posttransplantacijskom razdoblju bile su slične u svim dobnim skupinama.

Starije osobe

Farmakokinetika mofetilmikofenolata u starijih osoba (≥ 65 godina) nije formalno ispitivana.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

U ispitivanju provedenom u 18 žena u kojih nije obavljena transplantacija (niti su uzimale druge imunosupresive) i koje su istodobno uzimale mofetilmikofenolat (1 g dvaput dnevno) i kombinirane oralne kontraceptive koji su sadržavali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) tijekom tri uzastopna menstrualna ciklusa, nije bilo klinički značajnog utjecaja mofetilmikofenolata na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na serumske razine LH, FSH i progesterona.

Istodobna primjena mofetilmikofenolata nije utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti također dio 4.5.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. U ispitivanjima kancerogenosti u životinja, pri najvećoj primijenjenoj dozi sistemska je izloženost bila 2 – 3 puta veća (ocijenjeno na temelju AUC ili C_{max}) od one u bolesnika s presađenim bubregom koji su primali preporučenu kliničku dozu od 2 g/dan, a 1,3 - 2 puta veća od sistemske izloženosti (AUC ili C_{max}) izmjerene u bolesnika s presađenim srcem koji su primali preporučenu kliničku dozu od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su da mofetilmikofenolat može izazvati kromosomske aberacije. Ti učinci mogu biti povezani s farmakodinamikom lijeka, tj. s inhibicijom sinteze nukleotida u stanicama osjetljivima na lijek. Ostali *in vitro* testovi za otkrivanje genskih mutacija nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

Mofetilmikofenolat pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan nije utjecao na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 - 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan u bolesnika s presađenim bubregom, a 1,3 – 2 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan u bolesnika s presađenim srcem.

U ispitivanju plodnosti i reprodukcije provedenom u ženki štakora, peroralna doza od 4,5 mg/kg/dan izazvala je malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u mladunčadi prve generacije, pri čemu nije bilo toksičnosti za majku. Sistemska izloženost pri toj je dozi iznosila otprilike 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan u bolesnika s presađenim bubregom, a otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan u bolesnika s presađenim srcem. Nije uočen utjecaj na plodnost ni na reproduksijske parametre ženki, kao ni na daljnje naraštaje.

Ispitivanja teratogenosti u štakora i zečeva pokazala su pojavu fetalne resorpcije i malformacija u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefaliju), a u zečeva pri dozama od 90 mg/kg/dan (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, poput ektopije srca i ektopičnih bubrega te hernije dijafragme i pupčane vrpce), pri čemu nije bilo toksičnosti za majku. Sistemska je izloženost pritom otprilike ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke

izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan u bolesnika s presađenim bubregom, a oko 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan u bolesnika s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6).

Toksikološka ispitivanja mofetilmikofenolata, provedena u štakora, miševa, pasa i majmuna, pokazala su da su primarno pogođeni organi hemopoetskog i limfnog sustava. Ti su učinci uočeni pri sistemske izloženosti koja je bila ekvivalentna ili manja od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan u bolesnika s presađenim bubregom. Učinci na gastrointestinalni sustav uočeni su u pasa pri sistemske izloženosti koja je bila ekvivalentna ili manja od one kliničke pri preporučenim dozama. Učinci na gastrointestinalni sustav i na bubrege, koji su upućivali na dehidraciju, uočeni su u majmuna pri najvećoj dozi (sistemska izloženost ekvivalentna ili veća od one kliničke). Čini se da je profil nekliničke toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu s nuspojavama uočenima u kliničkim ispitivanjima kod ljudi, koji bolesnicima pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.8.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

celuloza, mikrokristalična
povidon K-90
hidroksiopropilceluloza
talk
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica:

hipromeloza
makrogol 400
titanijev dioksid (E171)
indigo carmine aluminum lake (E132)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

50 (5x10) filmom obloženih tableta u bijelom neprozirnom blisteru (PVC/PVDC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o., Koranska 2, 10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-535253440

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpnja 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. listopada 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj, 2019.