

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mofetilmikofenolat Tillomed 250 mg kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule, tvrde.

Dvodijelne tvrde želatinske kapsule veličine 1, s plavom neprozirnom kapicom na kojoj je crnom bojom otisnuto „EM“ i smeđim neprozirnim tijelom na kojem je crnom bojom otisnuto „250“, ispunjene bijelim do bjelkastim granuliranim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mofetilmikofenolat Tillomed indiciran je u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u primatelja alogenog bubrežnog srčanog ili jetrenog presatka.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Mofetilmikofenolat Tillomed smiju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

Doziranje

Primjena kod presađivanja bubrega

Odrasli

Mofetilmikofenolat Tillomed treba uvesti unutar 72 sata nakon transplantacije. Preporučena doza u bolesnika s transplantiranim bubregom iznosi 1 g, primijenjena dva puta dnevno (dnevna doza od 2 g).

Pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina

Preporučena doza mofetilmikofenolata je 600 mg/m² primijenjena peroralno dva puta dnevno (do najviše 2 g dnevno). Mofetilmikofenolat Tillomed se smije propisati samo bolesnicima s površinom tijela od najmanje 1,25 m². Bolesnicima s površinom tijela od 1,25 do 1,5 m² može se propisati Mofetilmikofenolat Tillomed u dozi od 750 mg dva puta dnevno (dnevna doza od 1,5 g). Bolesnicima s površinom tijela većom od 1,5 m² može se propisati Mofetilmikofenolat Tillomed u dozi od 1 g dva puta dnevno (dnevna doza od 2 g). Budući da se u ovoj dobnoj skupini neke nuspojave javljaju s većom učestalošću (vidjeti dio 4.8) u usporedbi s odraslima, može biti potrebno privremeno smanjenje doze ili prekid primjene, pri čemu treba uzeti u obzir relevantne kliničke čimbenike, uključujući težinu reakcija.

Pedijatrijska populacija mlađa od 2 godine

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 2 godine su ograničeni. Nisu dovoljni za davanje preporuka za doziranje te se stoga primjena u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

Primjena kod presađivanja srca

Odrasli

Mofetilmikofenolat Tillomed treba uvesti unutar 5 dana nakon transplantacije. Preporučena doza u bolesnika s transplantiranim srcem je 1,5 g, primijenjena dva puta dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Podaci za pedijatrijske bolesnike s transplantiranim srcem nisu dostupni.

Primjena kod presađivanja jetre

Odrasli

Intravenski oblik mofetilmikofenolata treba primijeniti tijekom prva 4 dana nakon transplantacije jetre, a s primjenom peroralnog oblika mofetilmikofenolata treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena peroralna doza u bolesnika s transplantiranom jetrom iznosi 1,5 g, primijenjena dva puta dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija

Podaci za pedijatrijske bolesnike s transplantiranom jetrom nisu dostupni.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe

Preporučena doza od 1 g primijenjena dva puta dnevno za bolesnike s transplantiranim bubregom i 1,5 g dva puta dnevno za bolesnike s transplantiranim srcem ili jetrom odgovarajuća je za starije osobe.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s transplantiranim bubregom s teškim kroničnim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nakon neposrednog posttransplantacijskog razdoblja treba izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene dva puta dnevno. Te bolesnike također treba pažljivo pratiti. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s odgođenom funkcijom bubrežnog presatka nakon operacije (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka za bolesnike s transplantiranim srcem ili jetrom s teškim kroničnim oštećenjem funkcije bubrega.

Teško oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s transplantiranim bubregom s teškom bolešću jetrenog parenhima. Nema dostupnih podataka za bolesnike s transplantiranim srcem s teškom bolešću jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja

Aktivni metabolit mofetilmikofenolata je mikofenolatna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA). Odbacivanje bubrežnog presatka ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA; smanjenje doze ili prekid primjene lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed nije potrebno. Nema temelja za prilagodbu doze mofetilmikofenolata nakon odbacivanja srčanog presatka. Nema dostupnih podataka o farmakokinetici tijekom odbacivanja jetrenog presatka.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Peroralna primjena.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

S obzirom da su dokazani teratogeni učinci mofetilmikofenolata u štakora i kunića, Mofetilmikofenolat Tillomed ne smije se otvarati ili drobiti kako bi se izbjeglo udisanje ili izravan kontakt kože ili sluznica s praškom sadržanim u kapsulama Mofetilmikofenolat Tillomed. Ako dođe do takvog kontakta pažljivo operite područje kontakta sapunom i vodom; oči isperite običnom vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Mofetilmikofenolat Tillomed se ne smije davati bolesnicima preosjetljivima na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Zabilježene su reakcije preosjetljivosti na mofetilmikofenolat (vidjeti dio 4.8).
- Mofetilmikofenolat Tillomed se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6).
- Liječenje lijekom Mofetilmikofenolat Tillomed ne smije se započeti u žena reproduktivne dobi bez provođenja testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6).
- Mofetilmikofenolat Tillomed se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako nema odgovarajućeg alternativnog liječenja za sprečavanje odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.6).
- Mofetilmikofenolat Tillomed se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neoplazme

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinacije lijekova, uključujući Mofetilmikofenolat Tillomed, imaju povećan rizik od razvoja limfoma i drugih maligniteta, osobito maligniteta kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik više povezan s intenzitetom i trajanjem imunosupresije nego s primjenom nekog specifičnog lijeka.

Općeniti je savjet za minimizaciju rizika od raka kože da se izloženost sunčevoj svjetlosti i UV svjetlosti ograniči nošenjem zaštitne odjeće i primjenom sredstava za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući Mofetilmikofenolat Tillomed, imaju povećan rizik od oportunističkih infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih i protozoalnih), smrtonosnih infekcija i sepse (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, kao što je reaktivacija hepatitisa B ili hepatitisa C te infekcija uzrokovanih polioima virusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). U bolesnika nositelja virusa liječenih imunosupresivima zabilježeni su slučajevi hepatitisa zbog reaktivacije hepatitisa B ili C. Ove su infekcije često povezane s visokim ukupnim imunosupresivskim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koja liječnici trebaju uzeti u obzir kao diferencijalnu dijagnozu u imunosuprimiranih bolesnika s deterioracijom bubrežne funkcije ili neurološkim simptomima. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Zabilježeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezane s rekurentnim infekcijama u bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva prebacivanje s lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed na alternativni imunosupresiv uzrokovalo je povratak razina serumskog IgG-a na normalne. U bolesnika koji uzimaju Mofetilmikofenolat Tillomed i razviju rekurentne infekcije treba izmjeriti razine imunoglobulina u serumu. U slučajevima kontinuirane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, potrebno je razmotriti odgovarajuće kliničke mjere, uzimajući u obzir snažne citostatske učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva prebacivanje s mofetilmikofenolata na drugi imunosupresiv imalo je za posljedicu poboljšanje respiratornih simptoma. Rizik od bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim djelovanjem na pluća. Također je bilo pojedinih izvještaja o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se provesti pretrage u bolesnika u kojih se razviju plućni simptomi, kao što su kašalj i dispneja.

Krv i imunološki sustav

Bolesnike koji primaju Mofetilmikofenolat Tillomed treba pratiti zbog neutropenije koja može biti povezana sa samim mofetilmikofenolatom, konkomitantnim lijekovima, virusnim infekcijama ili nekom kombinacijom tih uzroka. Bolesnici koji primaju Mofetilmikofenolat Tillomed trebaju kontrolirati kompletnu krvnu sliku svaki tjedan prvih mjesec dana, 2 puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jednom mjesečno tijekom prve godine. Ako se razvije neutropenija (apsolutni broj neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), može biti potrebno trajno ili privremeno prekinuti primjenu lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed.

U bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima zabilježeni su slučajevi aplazije crvene krvne loze (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA). Mehanizam indukcije PRCA-e mofetilmikofenolatom nije poznat. PRCA se može povući nakon smanjenja doze ili prekida liječenja mofetilmikofenolatom. Promjene terapije mofetilmikofenolatom smiju se provoditi samo pod odgovarajućim nadzorom primatelja transplantata kako bi se minimizirao rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju Mofetilmikofenolat Tillomed treba uputiti da odmah prijave bilo koji znak infekcije, neočekivane modrice, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju zatajivanja koštane srži.

Bolesnicima također treba napomenuti da tijekom liječenja lijekom Mofetilmikofenolat Tillomed cijepljenje može biti manje učinkovito te da treba izbjegavati cijepljenje živim atenuiranim cjepivima (vidjeti dio 4.5). Cijepljenje protiv gripe može biti od koristi. Propisivači se trebaju voditi nacionalnim smjernicama za cijepljenje protiv gripe.

Gastrointestinalni sustav

Mofetilmikofenolat je bio povezan s povećanom učestalošću nuspojava u probavnom sustavu, uključujući rijetke slučajeve ulceracija, krvarenja i perforacija gastrointestinalnog sustava. Mofetilmikofenolat Tillomed treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava.

Mofetilmikofenolat je inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH). Stoga ga se treba izbjegavati u bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT), kao što su Lesch-Nyhanov i Kelley-Seegmillerov sindrom.

Interakcije

Potreban je oprez pri promjeni kombinirane terapije sa režima koji sadrže imunosupresive koji ometaju enterohepatičku recirkulaciju MPA, npr. ciklosporin, na druge imunosupresive bez takvog djelovanja, npr. takrolimus, sirolimus, belatacept, i obrnuto, jer to može imati za

posljedicu promjene u izloženosti MPA-u. Lijekovi koji ometaju enterohepatički ciklus MPA-a (npr. kolestiramin, antibiotici) trebaju se primjenjivati uz oprez zbog mogućnosti smanjenja razina mofetilmikofenolata u plazmi i njegove djelotvornosti (vidjeti također dio 4.5). Terapijsko praćenje koncentracije MPA može biti prikladno pri promjeni kombinirane terapije (npr. s ciklosporina na takrolimus i obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Ne preporučuje se primjena lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed istodobno s azatioprinom jer takva primjena nije ispitana.

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

Posebne populacije

Stariji bolesnici, u usporedbi s mlađim osobama, mogu imati povećan rizik od štetnih događaja kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest) te, moguće, gastrointestinalno krvarenje i plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

Mikofenolat je snažan teratogen u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaji (stopa od 45 - 49 %) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa 23 - 27 %). Stoga je Mofetilmikofenolat Tillomed kontraindiciran u trudnoći osim ako ne postoje odgovarajući alternativni lijekovi za prevenciju odbacivanja transplantata. Bolesnice reproduktivne dobi treba upozoriti na rizike te trebaju slijediti preporuke navedene u dijelu 4.6. (npr. metode kontracepcije, testiranje na trudnoću) prije, tijekom te nakon liječenja lijekom Mofetilmikofenolat Tillomed. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom te potrebu da se odmah posavjetuju s liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog čvrstih kliničkih dokaza koji pokazuju visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat koristi u trudnoći, tijekom liječenja je potrebno poduzeti sve moguće mjere kako bi se izbjegla trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju koristiti najmanje jedan oblik pouzdane kontracepcije (vidjeti dio 4.3) prije početka primjene lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed, tijekom liječenja te 6 tjedana nakon završetka liječenja; osim u slučaju apstinencije kao metode kontracepcije. Najbolje je istodobno koristiti dvije komplementarne metode kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost zakazivanja kontracepcije i nehotične trudnoće.

Za savjete o kontracepciji koji se odnose na muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se pomoglo bolesnicima da izbjegnu izloženost fetusa mikofenolatu te pružile dodatne sigurnosne informacije, nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. Edukacijski materijali naglasit će upozorenja o teratogenosti mikofenolata, sadržavati savjete o kontracepciji prije početka liječenja te smjernice o potrebi testiranja na trudnoću. Liječnik ženama reproduktivne dobi, te, ako je prikladno, i muškarcima, treba dati potpune informacije za bolesnike o teratogenom riziku i mjerama prevencije trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata bolesnici ne smiju donirati krv. Tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata muškarci ne smiju donirati spermu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi uočene su kada je mofetilmikofenolat primjenjivan s aciklovirom, u usporedbi sa zasebnom primjenom aciklovira. Promjene u farmakokinetici MPAG-a (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (MPAG se povećao za 8 %) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju ako postoji oštećenje funkcije bubrega, isto kao i koncentracije aciklovira, postoji mogućnost da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njihovi prolijeckovi, npr. valaciklovir, natječu za tubularnu sekreciju te može doći do daljnjih porasta koncentracija oba lijeka.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Kada su se uz mofetilmikofenolat primjenjivali antacidi, kao što su magnezijev i aluminijev hidroksid, te IPP-ovi, uključujući lanzoprazol i pantoprazol, bila je uočena smanjena izloženost MPA-u. Kada su se uspoređivale stope odbacivanja transplantata u bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat i IPP-ove naspram bolesnika koji s mofetilmikofenolatom ne uzimaju IPP-ove, nisu uočene značajne razlike. Ti podaci podupiru ekstrapolaciju ovog nalaza na sve antacide jer je smanjenje izloženosti kada se mofetilmikofenolat primjenjivao istodobno s magnezijevim i aluminijevim hidroksidima bilo značajno manje nego kada se mofetilmikofenolat primjenjivao istodobno s IPP-ovima.

Lijekovi koji utječu na enterohepatičku recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Potreban je oprez pri primjeni lijekova koji utječu na enterohepatičku recirkulaciju jer oni mogu smanjiti djelotvornost lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed.

Kolestiramin

Nakon primjene jednokratne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih ispitanika prethodno liječenih kolestiraminom u dozi od 4 g tri puta na dan tijekom 4 dana, došlo je do smanjenja AUC-a MPA-a za 40 % (vidjeti dio 4.4 i dio 5.2). Potreban je oprez tijekom istodobne primjene zbog mogućeg smanjenja djelotvornosti lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A.

Nasuprot tome, ako se istodobno liječenje ciklosporinom prekine, treba očekivati porast AUC-a MPA-a za otprilike 30 %. Ciklosporin A utječe na enterohepatičku recirkulaciju MPA-a što uzrokuje smanjenje izloženosti MPA-u za 30 - 50 % u bolesnika s transplantiranim bubregom liječenih mofetilmikofenolatom i ciklosporinom A u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.4). Obratno, promjene izloženosti MPA-u treba očekivati pri prebacivanju bolesnika s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne ometaju enterohepatički ciklus MPA-a.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode β -glukuronidazu u crijevu (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinski antibiotici) mogu utjecati na enterohepatičku recirkulaciju MPAG/MPA te tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksicilin s klavulanskom kiselinom

U bolesnika s presađenim bubregom prijavljeno je smanjenje najnižih koncentracija MPA-a prije sljedeće doze za otprilike 50 % u danima neposredno nakon uvođenja oralnog

ciprofloksacina ili amoksisilina s klavulanskom kiselinom. Taj učinak slabi uz nastavak primjene antibiotika te prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Moguće je da promjene u razini prije sljedeće doze ne odražavaju točno promjene ukupne izloženosti MPA-u. Zbog toga promjene doze lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed obično nisu potrebne ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka. Ipak, tijekom primjene kombinacije lijekova i kratko nakon liječenja antibiotikom treba provoditi pažljiv klinički nadzor.

Norfloksacin i metronidazol

U zdravih dobrovoljaca nisu uočene značajne interakcije kada se mofetilmikofenolat primjenjivao istodobno s norfloksacinom ili metronidazolom. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za otprilike 30 % nakon jednokratne doze mofetilmikofenolata.

Trimetoprim/sulfometoksazol

Nije uočen učinak na bioraspoloživost MPA-a.

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

Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA-a može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez pri primjeni ovih lijekova istodobno s lijekom Mofetilmikofenolat Tillomed.

Izavukonazol

Uz istodobnu primjenu izavukonazola uočen je porast $AUC_{0-\infty}$ -a MPA za 35 %.

Telmisartan

Istodobna primjena telmisartana i mofetilmikofenolata imala je za posljedicu smanjenje koncentracije MPA za približno 30 %. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što posljedično rezultira pojačanom ekspresijom i aktivnošću izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada se uspoređuju stope odbacivanja transplantata, stope gubitka presatka ili profili nuspojava u bolesnika koji su uzimali mofetilmikofenolat, uz istodobnu primjenu telmisartana i bez njega, nisu uočene kliničke posljedice farmakokinetičkih interakcija lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja primjene jednokratnih doza peroralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira te poznatih učinaka oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, pretpostavlja se da će istodobna primjena ovih lijekova (koji se natječu za mehanizme tubularne sekrecije) rezultirati porastom koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuju se značajne promjene u farmakokinetici MPA te nije potrebna prilagodba doze mofetilmikofenolata. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u kojih se lijek Mofetilmikofenolat Tillomed primjenjuje istodobno s ganciklovirom ili njegovim prolijekovima (npr. valganciklovirom) treba se pridržavati preporuka za doziranje ganciklovira te bolesnike pažljivo pratiti.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena mofetilmikofenolata s oralnim kontraceptivima nije utjecala na njihovu farmakokinetiku i farmakodinamiku (vidjeti također dio 5.2).

Rifampicin

U bolesnika koji ne uzimaju ciklosporin, istodobna primjena mofetilmikofenolata i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA (AUC_{0-12h}) za 18 do 70 %. Preporučuje se nadzirati razinu izloženosti MPA te odgovarajuće prilagoditi doze lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed kako bi se zadržala klinička djelotvornost pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Kada se mofetilmikofenolat primjenjivao istodobno sa sevelamerom, uočeno je smanjenje MPA $C_{\max}$ -a i AUC-a (0-12h) za 30 %, odnosno 25 %, bez ikakvih kliničkih posljedica (npr. odbacivanja presatka). Ipak se preporučuje primjena lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed najmanje jedan sat prije ili tri sata poslije uzimanja sevelamera kako bi se minimizirao utjecaj na apsorpciju MPA-a. Nema podataka o primjeni mofetilmikofenolata s drugim lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

U bolesnika s transplantiranom jetrom kojima su uvedeni mofetilmikofenolat i takrolimus, istodobna primjena takrolimusa nije značajno utjecala na AUC i $C_{\max}$ MPA-a, aktivnog metabolita mofetilmikofenolata. Nasuprot tome, kada su u bolesnika s transplantiranom jetrom koji su uzimali takrolimus višekratno primijenjene doze mofetilmikofenolata (1,5 g dva puta na dan) došlo je do porasta AUC-a takrolimusa za približno 20 %. Međutim, čini se da u bolesnika s transplantiranim bubregom mofetilmikofenolat nije utjecao na koncentraciju takrolimusa (vidjeti također dio 4.4).

Živa cjepiva

Živa cjepiva ne smiju se davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druga cjepiva može biti oslabljen (vidjeti također dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida s mofetilmikofenolatom u majmuna uzrokuje trostruki porast AUC-a MPAG-a u plazmi. Prema tome se i druge tvari za koje se zna da podliježu tubularnoj sekreciji natječu s MPAG-om te stoga povećavaju plazmatske koncentracije MPAG-a ili drugih tvari koje podliježu tubularnoj sekreciji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Za vrijeme uzimanja mikofenolata trudnoća se mora izbjegavati. Stoga žene reproduktivne dobi moraju koristiti najmanje jedan oblik pouzdane kontracepcije (vidjeti dio 4.3) prije početka primjene lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed, tijekom liječenja te 6 tjedana nakon završetka liječenja; osim u slučaju apstinencije kao metode kontracepcije. Najbolje je istodobno koristiti dvije komplementarne metode kontracepcije.

Trudnoća

Lijek Mofetilmikofenolat Tillomed kontraindiciran je tijekom trudnoće osim ako ne postoji odgovarajuće alternativno liječenje za prevenciju odbacivanja presatka. Liječenje se ne smije započeti bez predočavanja negativnog testa na trudnoću kako bi se isključila nehotična primjena u trudnoći.

Bolesnice reproduktivne dobi moraju na početku liječenja biti upozorene na povećan rizik od prekida trudnoće i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o prevenciji i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja lijekom Mofetilmikofenolat Tillomed žene reproduktivne dobi moraju imati negativne rezultate dva testa na trudnoću provedena na uzorcima seruma ili urina, s osjetljivošću od najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila nehotična izloženost embrija mikofenolatu. Preporučuje se drugi test napraviti 8 - 10 dana nakon prvog testa. Kod transplantacija s preminulih donora, ako nije moguće provesti dva testa s razmakom od 8 - 10 dana prije početka liječenja (zbog vremena dostupnosti organa za transplantaciju), test na

trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi test 8 - 10 dana kasnije. Testove na trudnoću treba ponavljati prema kliničkim indikacijama (npr. ako je prijavljen propust u kontracepciji). Sve rezultate testova na trudnoću treba prokomentirati s bolesnikom. Bolesnike treba uputiti da se u slučaju trudnoće odmah jave liječniku.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi, te u slučaju izloženosti tijekom trudnoće povećava rizik od spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija;

- Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu prijavljeni su spontani pobačaji u 45 do 49 % trudnica, u usporedbi sa zabilježenom stopom između 12 i 33 % u bolesnica s transplantiranim solidnim organom liječenih drugim imunosupresivima.
- Na temelju literaturnih podataka, malformacije su se javile u 23 do 27 % živorođene djece u žena izloženih mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi s učestalošću od 2 do 3 % u živorođene djece u ukupnoj populaciji te približno 4 - 5 % živorođene djece u žena s transplantiranim solidnim organom koje su liječene drugim imunosupresivima).

Kongenitalne malformacije, uključujući prijave višestrukih malformacija, uočene su nakon stavljanja lijeka u promet u djece bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalno formirano vanjsko uho ili njegov nedostatak), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, kao što su rascjep usne, rascjep nepca, mikrognatija i hipertelorizam;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- kongenitalna srčana bolest, kao što su atrijski i ventrikularni septalni defekti;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- traheoezofagealne malformacije (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Dodatno su prijavljeni pojedini slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije;
- kongenitalnih cista koroidnog pleksusa;
- ageneze septum peluciduma;
- ageneze olfaktornog živca.

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

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, Mofetilmikofenolat Tillomed je kontraindiciran u dojlja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

Ograničeni klinički dokazi ne upućuju na povećan rizik od malformacija ili pobačaja nakon izloženosti oca mofetilmikofenolatu.

MPA ima snažan teratogen učinak. Nije poznato je li MPA prisutna u spermi. Proračuni temeljeni na podacima dobivenim na životinjama pokazuju da je najveća količina MPA-a koja bi se mogla prenijeti ženi toliko mala da njezin utjecaj nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama pri koncentracijama samo malo većima od izloženosti ljudi pri liječenju pokazalo

se da je mikofenolat genotoksičan, tako da se rizik od genotoksičnog djelovanja na spermije ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: seksualno aktivnim bolesnicima ili njihovim partnericama savjetuje se primjena pouzdane kontracepcije tijekom liječenja bolesnika te najmanje 90 dana nakon prestanka uzimanja mofetilmikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalificirani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začećem djeteta.

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka 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 kod bolesnika s presatkom bubrega i 1,3 – 2 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presatkom bubrega, odnosno približno 0,3 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reproduksijske parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mofetilmikofenolat umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Mofetilmikofenolat može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Procjenjuje se da je u pet kliničkih ispitivanja ukupno 1557 bolesnika primilo mofetilmikofenolat za sprječavanje akutnog odbacivanja presatka. Među njima je 991 bolesnik bio uključen u tri ispitivanja primjene nakon presađivanja bubrega, 277 bolesnika sudjelovalo je u jednom ispitivanju primjene nakon presađivanja jetre, a 289 bolesnika bilo je uključeno u jedno ispitivanje primjene nakon presađivanja srca. U ispitivanjima primjene nakon presađivanja jetre i srca i dvama ispitivanjima primjene nakon presađivanja bubrega usporedni je lijek bio azatioprin, dok je treće ispitivanje primjene nakon presađivanja bubrega bilo kontrolirano placebom. U svim su ispitivanim skupinama bolesnici također primali ciklosporin i kortikosteroide. Vrste nuspojava prijavljenih nakon stavljanja mofetilmikofenolata u promet slične su onima opaženima u kontroliranim ispitivanjima primjene nakon presađivanja bubrega, srca i jetre.

Proljev (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje (do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnijih nuspojava povezanih s primjenom mofetilmikofenolata u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Također je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navode se nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na

sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim odnosno srčanim presatkom.

Tablica 1 Popis nuspojava

Nuspojava (MedDRA)			
Klasifikacija organskih sustava	Bubrežni presadak n = 991	Jetreni presadak n = 277	Srčani presadak n = 289
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Dobroćudna kožna novotvorina	često	Često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Novotvorina	često	Često	često
Rak kože	često	manje često	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimiza	često	Često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	Često	manje često
Pseudolinfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Acidoza	često	Često	vrlo često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	Često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	Često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	Često	vrlo često

Giht	često	Često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	Često	često
Psihijatrijski poremećaji			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često	vrlo često
Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	Često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	Često	često
Poremećaji živčanog sustava			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	Često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	Često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	Često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često
Srčani poremećaji			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	Često	često
Vazodilatacija	često	Često	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sustava			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često

Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često
Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima za de novo sintezu purina	manje često	manje često	manje često
--	-------------	-------------	-------------

Napomena: U ispitivanjima faze III 991 bolesnik primao je mofetilmikofenolat u dozi od 2 g/3 g na dan za sprječavanje odbacivanja bubrežnog presatka, 289 bolesnika primalo je mofetilmikofenolat u dozi od 3 g na dan za sprječavanje odbacivanja srčanog presatka, a 277 bolesnika primalo je mofetilmikofenolat u dozi od 2 g i.v./3 g peroralno na dan za sprječavanje odbacivanja jetrenog presatka.

Opis odabranih nuspojava

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, osobito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Infekcije

Svi bolesnici liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) uz druge imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom, srcem i jetrom, tijekom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5%. U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući mofetilmikofenolat, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznati su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovom razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovito praćenje bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Prijavljeni su slučajevi 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.

Poremećaji probavnog sustava

Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni

ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mućnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s mofetilmikofenolatom ukazale su na izolirane slućajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

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

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

U bolesnika izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slućajevi spontanog pobaćaja, prvenstveno u prvom tromjesećju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije u djece bolesnika izloženih mofetilmikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja

Zabilježen su izolirani slućajevi intersticijske plućne bolesti i plućne fibroze kod bolesnika lijećenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježen slućajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunološkog sustava

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma.

Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i lećima.

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima za de novo sintezu purina opisan je prema postmarketinškom iskustvu kao paradoksalna proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgija, artritis, bol u mišićima i povišeni upalni markeri. Izvještaji o slućajevima u literaturi navode brzo poboljšanje nakon prestanka uzimanja lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih u klinićkom ispitivanju s 92 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 18 godina, koji su peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput dnevno, bila je uglavnom slična onima uoćenima kod odraslih bolesnika koji su uzimali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno. Međutim, sljedeći štetni dogaćaji povezani s lijećenjem bili su učestaliji u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih, a osobito kod djece mlaće od 6 godina: proljev, sepsa, leukopenija, anemija i infekcija.

Starije osobe

Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slućajeva izloćene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju mofetilmikofenolat kao dio kombiniranog imunosupresivnog lijećenja mogu u odnosu na mlaće pojedince biti izloćene povećanom riziku od odrećdenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Prijave predoziranja mofetilmikofenolatom zaprimane su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U mnogima od tih slučajeva nisu zabilježene nuspojave. U onim slučajevima predoziranja u kojima su zabilježene nuspojave, bile su u okviru poznatog sigurnosnog profila lijeka.

Očekuje se da predoziranje mofetilmikofenolatom može rezultirati pretjeranom supresijom imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama te supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se razvije neutropenija, mora se smanjiti doza ili prekinuti primjena lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed (vidjeti dio 4.4).

Ne očekuje se da bi se hemodijalizom mogle ukloniti klinički značajne količine MPA-a ili MPAG-a. Sekvestranti žučnih kiselina, kao što je kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjenjem enterohepatičke recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivni lijekovi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester mikofenolatne kiseline (MPA). MPA je jak, selektivan, nekompetitivan i reverzibilan inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze te stoga inhibira *de novo* put sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNK. Budući da je za proliferaciju T- i B-limfocita neophodna *de novo* sinteza purina, dok druge vrste stanica mogu koristiti pomoćne puteve, MPA ima jače citostatsko djelovanje na limfocite nego na druge stanice.

Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utječe i na stanične kontrolne točke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4⁺ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene mofetilmikofenolat podliježe brzom i opsežnom apsorpciji te potpunom metabolizmu prvog prolaza u aktivni metabolit, MPA. Imunosupresivno djelovanje mofetilmikofenolata povezano je s koncentracijom MPA, što je dokazano supresijom akutnog odbacivanja nakon transplantacije bubrega. Srednja vrijednost bioraspoloživosti peroralno primijenjenog mofetilmikofenolata iznosi 94 % u odnosu na intravenski primijenjen mofetilmikofenolat, temeljeno na AUC-u MPA. Hrana nije utjecala na opseg apsorpcije (AUC MPA-a) mofetilmikofenolata kada se primjenjivao u dozama od 1,5 g dva puta na dan u bolesnika s transplantiranim bubregom. Međutim, C_{max} MPA-a bila je smanjena za 40 % u prisutnosti hrane. Nakon peroralne primjene mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi.

Distribucija

Zbog enterohepatičke recirkulacije obično dolazi do sekundarnih porasta plazmatske koncentracije MPA-a približno 6 - 12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA-a za otprilike 40 % povezano s istodobnom primjenom kolestiramina (4 g tri puta na dan) upućuje na velik značaj enterohepatičke recirkulacije.

Pri klinički značajnim koncentracijama 97 % MPA-a vezano je za albumin u plazmi.

U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA u bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblikom UGT1A9) do inaktivnog fenolnog glukuronida MPA (MPAG-a). *In vivo* se MPAG ponovo konvertira u slobodnu MPA putem enterohepatičke recirkulacije. U manjoj mjeri također nastaje i acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakološki aktivan te se smatra da je odgovoran za neke nuspojave mofetilmikofenolata (proljevanje, leukopeniju).

Eliminacija

Zanemariva količina lijeka se izlučuje kao MPA (< 1 % doze) u mokraći. Nakon peroralne primjene radiološki obilježenog mofetilmikofenolata može se prikupiti cjelokupna primijenjena doza, od toga se 93 % primijenjene doze prikupi iz urina te 6 % iz fecesa. Većina (oko 87 %) primijenjene doze izlučuje se urinom u obliku MPAG-a.

Pri klinički primjenjivanim koncentracijama MPA i MPAG se ne uklanjaju hemodijalizom. Međutim, pri visokim plazmatskim koncentracijama MPAG-a (> 100 µg/ml), male se količine MPAG-a uklanjaju. Zbog ometanja enterohepatičke recirkulacije lijeka sekvstranti žučnih kiselina, kao što je kolestiramin, smanjuju AUC MPA-a (vidjeti dio 4.9).

Raspodjela MPA-a ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspodjelu MPA-a uključeni su organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein višestruke rezistencije na lijekove 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein rezistencije raka dojke (BCRP) su prijenosnici povezani s izlučivanjem glukuronida putem žuči. Protein višestruke rezistencije na lijekove 1 (MDR1) također može biti prijenosnik za MPA, ali se čini da je njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrežima MPA i njezini metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati.

U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost kad se mofetilmikofenolata primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju jednokratne doze (6 ispitanika/skupina) srednja vrijednost AUC-a MPA-a uočena u ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) bila je 28 - 75 % veća od srednjih vrijednosti uočenih u normalnih zdravih ispitanika ili ispitanika s manjim stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Srednja vrijednost AUC-a MPAG-a nakon jednokratne doze bila je 3 - 6 puta veća u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nego u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ili normalnih zdravih ispitanika, što je u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višekratno doziranje mofetilmikofenolata u bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem funkcije bubrega nije ispitivano. Nema dostupnih podataka za bolesnike s transplantiranim srcem ili jetrom s teškim kroničnim oštećenjem funkcije bubrega.

Odgođena funkcija bubrežnog presatka

U bolesnika s odgođenom funkcijom bubrežnog presatka nakon transplantacije srednja vrijednost AUC (0–12h) MPA-a bila je usporediva s onom uočenom u bolesnika bez odgođene funkcije bubrežnog presatka nakon transplantacije. Srednja vrijednost AUC (0-12h) MPAG-a u plazmi bila je 2 - 3 puta veća nego u bolesnika bez odgođene funkcije bubrežnog presatka nakon transplantacije. U bolesnika s odgođenom funkcijom bubrežnog presatka može doći do prolaznog porasta slobodne frakcije i koncentracije MPA-a u plazmi Čini se da prilagodba doze lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed nije potrebna.

Oštećenje funkcije jetre

U dobrovoljaca s alkoholnom cirozom procesi glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nepromijenjeni unatoč bolesti jetrenog parenhima. Utjecaj bolesti jetre na ove procese vjerojatno ovisi o određenoj bolesti. Međutim, bolesti jetre koje predominantno zahvaćaju žuč, kao što je primarna bilijarna ciroza, mogu imati drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri procijenjeni su u 49 pedijatrijskih bolesnika s transplantiranim bubregom (u dobi od 2 do 18 godina) kojima je peroralno davano 600 mg/m² mofetilmikofenolata dva puta na dan. Vrijednosti AUC-a MPA-a postignute ovom dozom bile su slične onima uočenima u odraslih bolesnika s transplantiranim bubregom koji su primali mofetilmikofenolat u dozi od 1 g dva puta na dan u ranom i kasnom posttransplantacijskom razdoblju. Vrijednosti AUC-a MPA-a prema dobnim skupinama bile su slične u ranom i kasnom posttransplantacijskom razdoblju.

Starije osobe

Nije nađeno da je farmakokinetika mofetilmikofenolata i njegovih metabolita promijenjena u starijih osoba (≥ 65 godina) u usporedbi s mlađim bolesnicima s transplantacijama.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

Ispitivanje istodobne primjene mofetilmikofenolata (1 g dva puta na dan) i kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže 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) provedeno u 18 žena koje nisu bile podvrgnute transplantaciji (nisu uzimale druge imunosupresive), tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa, nije pokazalo klinički značajan utjecaj mofetilmikofenolata na supresiju ovulacije izazvanu oralnim kontraceptivima. Nije bilo značajnog utjecaja na serumske razine LH, FSH i progesterona. Istodobna primjena lijeka Mofetilmikofenolat Tillomed nije utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti također dio 4.5).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorski. Najveća doza ispitana u ispitivanjima kancerogenog potencijala na životinjama rezultirala je 2 - 3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od one zabilježene u bolesnika s transplantiranim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan te 1,3 - 2 puta većom sistemskom

izloženošću (AUC ili C_{max}) od one zabilježene u bolesnika s transplantiranim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva testa genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su da mofetilmikofenolat ima potencijal uzrokovanja kromosomskih aberacija. Ovi učinci mogu biti povezani s farmakodinamičkim načinom djelovanja, tj. s inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Drugi *in vitro* testovi za detekciju mutacija gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

Mofetilmikofenolat nije imao utjecaj na plodnost u mužjaka štakora pri oralnim dozama do 20 mg/kg/dan. Sistemska izloženost pri toj dozi predstavlja 2 - 3 puta veću izloženost od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan u bolesnika s transplantiranim bubregom te 1,3 - 2 puta veću izloženost od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan u bolesnika s transplantiranim srcem. U ispitivanju plodnosti u ženki i reprodukcije u štakora, oralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvoj generaciji potomaka, a bez toksičnosti za majku. Sistemska izloženost pri toj dozi bila je približno 0,5 kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan u bolesnika s transplantiranim bubregom te približno 0,3 kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan u bolesnika s transplantiranim srcem. Nije uočen utjecaj na plodnost ili parametre reprodukcije u majki ili sljedećih generacija.

U ispitivanjima teratogenosti u štakora i kunića, do resorpcije fetusa i malformacija došlo je u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u kunića pri dozi od 90 mg/kg/dan (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi, te dijafragmalnu i umbilikalnu herniju), a bez toksičnosti za majku. Sistemska izloženost pri ovim razinama približno odgovara 0,5 kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan u bolesnika s transplantiranim bubregom, ili je manja, te 0,3 kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan u bolesnika s transplantiranim srcem (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima mofetilmikofenolata na štakorima, miševima, psima i majmunima, primarno zahvaćeni organi bili su hematopoetski i limfni sustav. Ovi učinci javili su se pri razinama sistemske izloženosti koje odgovaraju ili su manje od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan u bolesnika s transplantiranim bubregom. Gastrointestinalni učinci uočeni su u pasa pri razinama sistemske izloženosti koje odgovaraju ili su manje od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom također su uočeni u majmuna pri najvišoj dozi (razine sistemske izloženosti koje odgovaraju ili su veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu s nuspojavama uočenima u kliničkim ispitivanjima u ljudi koja sada populaciji bolesnika daju relevantnije sigurnosne podatke (vidjeti dio 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

škrob, prethodno geliran
karmelozanatrij, umrežena
povidon (K90)
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
indigo karmin (E132)
titanijev dioksid (E171)
crveni željezov oksid (E172)

žuti željezov oksid (E172)

Tinta za označavanje

šlak

crni željezov oksid (E172)

natrijev hidroksid

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Mofetilmikofenolat Tillomed 250 mg kapsule isporučuju se kao 100 x 1 ili 300 x 1 kapsula u perforiranim blisterima s jediničnim dozama od neprozirne bijele PVC/aluminijske folije. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-912638657

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

15. travanj 2019./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

19.12.2024.