

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Mofylan 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrde kapsule.

Kapica kapsule je svijetlo plave boje, a tijelo kapsule je boje breskve, s otisnutim „MMF“ na kapici i „250“ na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mofylan 250 mg kapsule su indicirane 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 s mofetilmikofenolatom smiju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

Doziranje

Primjena kod presađivanja bubrega

Odrasli:

Mofylan 250 mg kapsule moraju se uzeti unutar 72 sata nakon transplantacije. U bolesnika s presađenim bubregom preporučena doza iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g).

Pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina:

Preporučena doza mofetilmikofenolata iznosi 600 mg/m^2 , primijenjena peroralno dvaput dnevno (najviše 2 g dnevno). Mofetilmikofenolat se smije propisivati samo bolesnicima čija tjelesna površina iznosi najmanje $1,25 \text{ m}^2$. Bolesnicima tjelesne površine od $1,25$ do $1,5 \text{ m}^2$ mofetilmikofenolat se može propisivati u dozi od 750 mg dvaput dnevno (dnevna doza iznosi 1,5 g). Bolesnicima tjelesne površine veće od 1,5

m², mofetilmikofenolat se može propisivati u dozi od 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g).

Budući da su neke nuspojave u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8) češće nego u odraslih, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, za što treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući i težinu reakcije.

Pedijatrijska populacija u dobi od < 2 godine:

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 2 godine. Ti podaci nisu dovoljni za preporuke doziranja, pa se ne preporučuje primjena lijeka u ovoj dobnoj skupini.

Primjena kod presađivanja srca

Odrasli:

Mofetilmikofenolat se mora primijeniti unutar 5 dana nakon transplantacije. U bolesnika s presađenim srcem preporučena doza iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija:

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenim srcem.

Primjena kod presađivanja jetre

Odrasli:

Prva 4 dana nakon transplantacije jetre mora se primjenjivati intravenski oblik mofetilmikofenolata, a s primjenom kapsula treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. U bolesnika s presađenom jetrom preporučena oralna doza iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija:

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenom jetrom.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe

Za starije osobe preporučuje se doza od 1 g dvaput dnevno ako im je presađen bubreg te 1,5 g dvaput dnevno ako im je presađeno srce ili jetra.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m²) osim u periodu neposredno nakon presađivanja, moraju se izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene dvaput dnevno. Te je bolesnike potrebno pažljivo nadzirati. Dozu nije potrebno prilagođavati u bolesnika u kojih nakon transplantacije dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega (vidjeti dio 5.2). Podaci nisu dostupni za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom koji imaju teško kronično oštećenje funkcije bubrega.

Teško oštećenje jetre

Dozu nije potrebno prilagođavati u bolesnika s presađenim bubregom koji imaju tešku bolest jetrenog parenhima. Nisu dostupni podaci za bolesnike s presađenim srcem i teškom bolešću jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja

Aktivni metabolit mofetilmikofenolata je mikofenolatna kiselina; (engl. *mycophenolic acid*, MPA). Odbacivanje presađenog bubrega ne dovodi do promjena farmakokinetike mikofenolatne kiseline pa nije potrebno smanjenje doze ili prekid liječenja mofetilmikofenolatom. Nema osnove za promjenu doze mofetilmikofenolata nakon odbacivanja presađenog srca. Nisu dostupni farmakokinetički podaci u slučaju odbacivanja 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 kapsule ne smiju se otvarati ni drobiti, kako bi se izbjeglo udisanje ili izravan kontakt kože ili sluznica s praškom sadržanim u mofetilmikofenolat kapsulama. Ako dođe do kontakta, treba temeljito oprati zahvaćeno područje vodom i sapunom, a oči isprati običnom vodom.

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 predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične 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 nastanka limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik povezan s intenzitetom i trajanjem imunosupresije, a ne s primjenom određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od nastanka karcinoma kože, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevom svjetlu i UV-zrakama nošenjem zaštitne odjeće i korištenjem kreme za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i mofetilmikofenolat, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu imati smrtni ishod i sepsu (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 primaju mofetilmikofenolat potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati sam mofetilmikofenolat, istodobno primjenjivani lijekovi, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Bolesnicima koji uzimaju mofetilmikofenolat potrebno je određivati kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno svaki tjedan tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno u drugom i trećem

mjesecu liječenja, a nakon toga jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ukoliko se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila $< 1,3 \times 10^3 / \mu\text{l}$), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti liječenje s mofetilmikofenolatom.

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, krvarenja ili bilo koje druge znakove depresije koštane srži.

Bolesnike je potrebno upozoriti da tijekom liječenja mofetilmikofenolatom postoji mogućnost da cijepljenje bude manje učinkovito te da moraju izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva (vidjeti dio 4.5). Cijepljenje protiv gripe može biti korisno. Propisivači se moraju pridržavati nacionalnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

S obzirom na to da je mofetilmikofenolat povezan s povećanom incidencijom štetnih događaja vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte slučajeve ulceracija u probavnom traktu, krvarenja i perforacije, mofetilmikofenolat se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava.

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

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 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 primjenjivati mofetilmikofenolat istodobno s azatioprinom jer istodobna primjena takve kombinacije nije ispitana.

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

Posebne populacije

U usporedbi s mladim 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 spermiju 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 (MPAG se povećao za 8 %) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se kod oštećenja funkcije bubrega koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju kao i koncentracije aciklovira, moguće je da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njegovi predlijekovi, npr. valaciklovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti mikofenolatnoj kiselini u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijevog hidroksida te IPP, uključujući lanzoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s mofetilmikofenolatom.

Usporedbom stopa odbacivanja transplantata ili stopa gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali mofetilmikofenolat i IPP naspram bolesnika koji nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide jer je smanjenje izloženosti u slučaju kada je mofetilmikofenolat istodobno primjenjivan s magnezijevim i aluminijevim hidroksidom značajno manje, nego kada je mofetilmikofenolat istodobno primjenjivan 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 jedne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih ispitanika koji su prethodno 4 dana liječeni dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno, došlo je do 40%-tnog smanjenja AUC-vrijednosti (površina ispod krivulje) mikofenolatne kiseline (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Tijekom istodobne primjene potreban je povećani oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti mofetilmikofenolata.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A. Za razliku od toga, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom, valja očekivati povećanje AUC-vrijednosti mikofenolatne kiseline 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 izloženost 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 preporučenih doza oralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira te poznatih učinaka oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, očekuje se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam renalne tubularne sekrecije) rezultirati povećanjima koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike mikofenolatne kiseline

pa nije potrebno prilagođavati dozu mofetilmikofenolata. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u kojih se istodobno primjenjuju mofetilmikofenolat i ganciklovir ili njegovi predlijekovi, npr. valganciklovir, treba se pridržavati preporuka za doziranje ganciklovira i bolesnike pomno nadzirati.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena mofetilmikofenolata nije utjecala na farmakokinetiku i farmakodinamiku oralnih kontraceptiva (vidjeti također dio 5.2).

Rifampicin

U bolesnika koji ne uzimaju ciklosporin, istodobna primjena mofetilmikofenolata i rifampicina je rezultirala smanjenjem izloženosti mikofenolatnoj kiselini ($AUC_{0-12\text{ h}}$) od 18% do 70%. Preporučuje se pratiti razine izloženosti mikofenolatnoj kiselini i prilagođavati doze mofetilmikofenolata prema njima da bi se održala klinička djelotvornost, kada se istodobno primjenjuje rifampicin.

Sevelamer

Kada je mofetilmikofenolat davan istodobno sa sevelamerom, zapažena su smanjenja C_{\max} mikofenolatne kiseline za 30%, odnosno AUC (0-12h) za 25% bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presatka). No, preporučuje se primjena mofetilmikofenolata najmanje jedan sat prije ili tri sata nakon uzimanja sevelamera, kako bi se smanjio utjecaj na apsorpciju mikofenolatne kiseline. Nema podataka o primjeni mofetilmikofenolata s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

U bolesnika s presađenom jetrom u kojih su uvedeni mofetilmikofenolat i takrolimus, istodobna primjena s takrolimusom nije značajno utjecala na AUC i C_{\max} vrijednosti mikofenolatne kiseline, aktivnog metabolita mofetilmikofenolata. Za razliku od toga, zabilježen je porast AUC vrijednosti takrolimusa od približno 20% kada su višestruke doze mofetilmikofenolata (1,5 g dvaput dnevno) davane bolesnicima koji su uzimali takrolimus. U bolesnika s presađenim bubregom, čini se da mofetilmikofenolat nije promijenio koncentraciju takrolimusa (vidjeti također dio 4.4).

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida s mofetilmikofenolatom u majmuna uzrokuje trostruko povećanje AUC vrijednosti MPAG-a u plazmi. Tako se i druge tvari koje podliježu renalnoj tubularnoj sekreciji mogu natjecati s MPAG-om i na taj način povećavati koncentracije MPAG-a u plazmi ili drugih tvari koje podliježu tubularnoj sekreciji.

Živa cjepiva

Živa se cjepiva ne smiju davati bolesnicima s oštećenim imunološkim odgovorom. Odgovor protutijela na druga cjepiva može biti smanjen (vidjeti također 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 ženki štakora u laktacijskom razdoblju. Nije poznato izlučuje li se ta tvar u majčino mlijeko u ljudi. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mofetilmikofenolata kod 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 na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Farmakodinamički profil i prijavljene nuspojave ukazuju na to da učinak nije vjerojatan.

4.8. Nuspojave

Sljedeće se nuspojave odnose na one koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima

Glavne nuspojave koje su povezane s primjenom mofetilmikofenolata, u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima, uključuju proljev, leukopeniju, sepsu i povraćanje, a zabilježene su i povećane učestalosti određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od nastanka limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4).

Limfoproliferativna bolest ili limfom pojavili su se u 0,6% bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) u kombinaciji s drugim imunosupresivima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s transplantatom bubrega (podaci za 2 g), srca ili jetre koji su praćeni najmanje 1 godinu. Nemelanomski karcinomi kože pojavili su se u 3,6 % bolesnika; druge vrste zloćudnih bolesti pojavile su se u 1,1% bolesnika. Trogodišnji podaci o sigurnosti u bolesnika s transplantatom bubrega i srca nisu otkrili nikakve neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u usporedbi s jednogodišnjim podacima. Bolesnici s transplantatom jetre praćeni su najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Oportunističke infekcije

Svi su bolesnici s transplantatima izloženi povećanom riziku od oportunističkih infekcija. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najčešće oportunističke infekcije u bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) s drugim imunosupresivima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s transplantatom bubrega (podaci o dozi od 2 g), srca i jetre, koji su praćeni najmanje 1 godinu, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i infekcije virusom *Herpes simplex*. Udio bolesnika sa CMV viremijom/sindromom bio je 13,5%.

Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkom ispitivanju s 92 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 18 godina, kojima je oralno davano 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput dnevno, bila je uglavnom slična onima koji su zapaženi u odraslih bolesnika koji su dvaput dnevno dobivali 1 g mofetilmikofenolata. Međutim, sljedeći su štetni događaji povezani s liječenjem bili učestaliji u pedijatrijskoj populaciji nego u odraslih, a osobito u djece mlađe od 6 godina: proljev, sepsa, leukopenija, anemija i infekcija.

Starije osobe

Stariji bolesnici (≥ 65 godina) su u većini slučajeva zbog imunosupresije izloženi povećanom riziku od nuspojava. Stariji bolesnici koji primaju mofetilmikofenolat kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja, mogu biti izloženi povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnog krvarenja te plućnog edema, u usporedbi s mlađim osobama.

Druge nuspojave

Nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s uzimanjem mofetilmikofenolata, prijavljene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s presađenim bubregom (podaci za dozu od 2 g), srcem ili jetrom kod $\geq 1/10$ i $\geq 1/100$ do $< 1/10$ bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom navedene su u sljedećoj tablici.

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

Unutar pojedinih organskih sustava nuspojave su navedene s obzirom na njihovu učestalost i u skladu s tim razvrstane na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznate (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti..

Organski sustav		Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	sepsa, gastrointestinalna kandidijaza, infekcija urinarnog trakta, 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
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	vrlo često	-
	često	rak kože, benigna novotvorina kože
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	leukopenija, trombocitopenija, anemija
	često	pancitopenija, leukocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	-
	često	acidoza, hiperkalijemija, hipokalijemija, hiperglikemija, hipomagnezijemija, hipokalcemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperuricemija, giht, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	-
	često	agitacija, stanje konfuzije, depresija, anksioznost, nenormalno razmišljanje, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	-
	često	konvulzije, hipertoničnost, tremor, somnolencija, miastenični sindrom, omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija
Srčani poremećaji	vrlo često	-

	često	tahikardija
Krvožilni poremećaji	vrlo često	-
	često	hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	vrlo često	-
	često	pleuralni izljev, dispneja, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	povraćanje, bol u abdomenu, proljev, mučnina
	često	gastrointestinalno krvarenje, peritonitis, ileus, kolitis, ulkus na želucu, ulkus na dvanaesniku, gastritis, ezofagitis, stomatitis, konstipacija, 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	povišeni jetreni enzimi, povišen kreatinin u krvi, povišena laktat dehidrogenaza u krvi, povišena urea u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi, smanjena tjelesna težina

Napomena: U fazi III ispitivanja sprečavanja odbacivanja bubrežnog, srčanog odnosno jetrenog transplantata bilo je liječeno 501 (2 g mofetilmikofenolata dnevno), 289 (3 g mofetilmikofenolata dnevno) te 277 (2 g intravenskog / 3 g oralnog mofetilmikofenolata dnevno) bolesnika.

Sljedeće su nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave koje su zabilježene s mofetilmikofenolatom tijekom postmarketinškog razdoblja, slične su onima opaženima u kontroliranim ispitivanjima bolesnika s bubrežnim, srčanim i jetrenim presatkom.

Dodatne nuspojave prijavljene tijekom postmarketinškog praćenja sigurnosti primjene mofetilmikofenolata navedene su u nastavku s učestalošću navedenom u zagradama ako je ona poznata.

Poremećaji probavnog sustava

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

Infekcije

Ozbiljne, po život opasne infekcije, uključujući meningitis, endokarditis, tuberkulozu i atipičnu mikobakterijsku infekciju. U bolesnika liječenih imunosupresivima uključujući i mofetilmikofenolat, zabilježeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Prijavljene su agranulocitoza ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i neutropenija; zbog toga se preporuča redovito nadzirati bolesnike koji uzimaju mofetilmikofenolat (vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su slučajevi aplastične anemije i depresije koštane srži u bolesnika koji su liječeni mofetilmikofenolatom, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

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.

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 izloženih lijeku mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

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

Izvešća 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 moglo rezultirati prekomjernom supresijom funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se razvije neutropenija, primjenu mofetilmikofenolata potrebno je prekinuti 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-morfolinoetil ester mikofenolatne kiseline (engl. *mycophenolic acid*, MPA). Mikofenolatna kiselina je jaki, selektivni, nekompetitivni i reverzibilni inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze i zbog toga inhibira *de novo* put sinteze guanozin nukleotida, bez ugradnje u DNA.

Budući da su T- i B-limfociti izuzetno ovisni o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, dok druge vrste stanica mogu koristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, mofetilmikofenolat se brzo i ekstenzivno apsorbira i prolazi cjelokupni metabolizam sve do aktivnog metabolita, MPA. Imunosupresivna aktivnost mofetilmikofenolata povezana je s koncentracijom MPA što je dokazano supresijom akutnog odbacivanja nakon transplantacije bubrega. Srednja bioraspoloživost oralnog oblika mofetilmikofenolata, na temelju AUC vrijednosti mikofenolatne kiseline, iznosi 94% u odnosu na intravenski oblik mofetilmikofenolata. Hrana nema utjecaj na opseg apsorpcije (AUC mikofenolatne kiseline) mofetilmikofenolata, kada je bolesnicima s transplantatom bubrega davan u dozama od 1,5 g dvaput dnevno. No, C_{max} mikofenolatne kiseline smanjena je u prisutnosti hrane za 40%.

Mofetilmikofenolat se nakon peroralne primjene ne može naći u mjerljivim koncentracijama u plazmi.

Distribucija

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije, sekundarna su povećanja koncentracije mikofenolatne kiseline u plazmi obično primijećena u razdoblju od približno 6 – 12 sati nakon davanja doze. Smanjenje AUC vrijednosti mikofenolatne kiseline od približno 40% povezano je s istodobnom primjenom kolestiramina (4 g triput dnevno), što ukazuje na značajnu količinu enterohepatičke recirkulacije.

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

Biotransformacija

Mikofenolatna kiselina se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), u 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 količina lijeka izlučuje se kao mikofenolatna kiselina (<1% doze) u urin. Peroralno primijenjeni mofetilmikofenolat označen radioizotopom rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93% primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6% u fecesu. Većina (oko 87%) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG.

U kliničkim se koncentracijama mikofenolatna kiselina i MPAG ne uklanjaju hemodijalizom. No, u visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (>100 µg/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 (eng. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (eng. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (eng. *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 periodu poslije transplantacije (< 40 dana poslije transplantacije) srednja AUC vrijednost mikofenolatne kiseline je u bolesnika s transplantatom bubrega, srca ili jetre bila približno 30% niža, a C_{max} približno 40% niži, u usporedbi s kasnijim razdobljem poslije transplantacije (3 – 6 mjeseci poslije transplantacije).

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

U ispitivanju primjene jedne doze (6 ispitanika/skupina) srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrega (brzina

glomerularne filtracije $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) bile su 28 – 75% više u odnosu na srednje vrijednosti koje su zapažene u normalnih zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima oštećenja bubrega. No, srednja vrijednost AUC MPAG-a nakon jednokratne doze bila je 3 – 6 puta viša u ispitanika s teškim oštećenjem bubrega nego u ispitanika s blagim oštećenjem bubrega ili u normalnih zdravih ispitanika u skladu s poznatim izlučivanjem MPAG-a putem bubrega. Nije ispitivano višestruko doziranje mofetilmikofenolata u bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrega. Nema dostupnih podataka za bolesnike s transplantatom srca ili jetre i s teškim kroničnim oštećenjem bubrega.

Odgođena funkcija presađenog bubrega

U bolesnika s odgođenom funkcijom presađenog bubrega, srednja vrijednost AUC mikofenolatne kiseline (0-12 sati) bila je usporediva s onom u bolesnika bez odgođene bubrežne funkcije nakon presađivanja. Srednja vrijednost AUC (0 – 12 sati) MPAG-a u plazmi bila je 2 – 3 puta veća od one u bolesnika bez odgođene bubrežne funkcije nakon presađivanja. U plazmi bolesnika s odgođenom funkcijom presađenog bubrega moguć je kratkotrajni porast slobodnog udjela i koncentracije MPA. Prilagođavanje doze mofetilmikofenolata nije nužno potrebno.

Oštećenje jetre

U ispitanika dobrovoljaca s alkoholnom cirozom, procesi glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nepromijenjeni bolešću jetrenog parenhima. Učinci bolesti jetre na taj proces vjerojatno ovise o pojedinoj bolesti. No, drugačiji se učinak može pokazati u slučaju bolesti jetre s predominantno oštećenjem žuči kao što je primarna bilijarna ciroza.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri evaluirani su u 49 pedijatrijskih bolesnika s presatkom bubrega (u dobi od 2 do 18 godina) koji su peroralno primali 600 mg/m^2 mofetilmikofenolata dvaput dnevno. Ta je doza postigla AUC vrijednosti mikofenolatne kiseline koje su slične onima opaženima u odraslih bolesnika s presatkom bubrega koji su primali mofetilmikofenolat u dozi od 1 g dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju poslije transplantacije. AUC vrijednosti mikofenolatne kiseline u svim dobnim skupinama bile su slične u ranom i kasnom razdoblju poslije transplantacije.

Starije osobe

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

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

U ispitivanju istodobne primjene mofetilmikofenolata (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) koje je provedeno na 18 žena bez presađenog organa (koje nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstruacijska ciklusa, nije se pokazao klinički značajan utjecaj mofetilmikofenolata na supresiju ovulacije izazvanu oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine LH, FSH i progesterona u serumu. Na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva nije utjecala istodobna primjena mofetilmikofenolata (vidjeti također dio 4.5).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mofetilmikofenolat nije bio tumorogen u eksperimentalnim modelima. Najviša doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinjama rezultirala je približno dvostruko do trostruko većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od one koja je zapažena u bolesnika s presađenim bubregom koji su primali preporučenu kliničku dozu od 2 g/dan, te 1,3 - 2 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od one koja je zapažena u bolesnika s presađenim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjega limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazali su da mofetilmikofenolat može uzrokovati kromosomske aberacije. Ti učinci mogu biti povezani s farmakodinamičkim načinom djelovanja tj. inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Drugi *in vitro* testovi za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

Mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora u peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan. 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, te 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 ženki, koje je provedeno u štakora, peroralne su doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvoj generaciji potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska je izloženost pri toj dozi bila približno 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkog dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i oko 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan za bolesnike s presađenim srcem. Učinci na plodnost ili reprodukcijske parametre nisu bili vidljivi na ženki kao ni na daljnjim naraštajima.

U ispitivanjima teratogenosti u štakora i zečeva pojavile su se resorpcija i malformacije ploda u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), te u zečeva pri dozama od 90 mg/kg/dan (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi, te dijafragmalna i pupčana hernija), dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska je izloženost pri tim koncentracijama približno ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom te približno 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan za bolesnike s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima koja su provedena s mofetilmikofenolatom u štakora, miševa, pasa i majmuna primarno su zahvaćeni organi hematopoetskog i limfnog sustava. Ti su se učinci pojavili pri razinama sistemske izloženosti koje su ekvivalentne ili manje od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom. Učinci na gastrointestinalni sustav zapaženi su u pasa pri razinama sistemske izloženosti koje su bile ekvivalentne ili manje od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Učinci na gastrointestinalni i renalni sustav skupa s dehidracijom također su zapaženi u majmuna pri najvišoj dozi (razine

sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu sa štetnim događajima koji su zapaženi u kliničkim ispitivanjima u ljudi, koji bolesnicima pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Celuloza, mikrokristalična
Hidroksipropilceluloza
Povidon
Karmelozanatrij, umrežena
Talk
Magnezijev stearat

Sastav kapsule:

Želatina
Natrijevlauril sulfat
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, žuti (E172)
Titanijev dioksid (E171)
FD & C Blue 2 (E132)

Sastav tinte:

Šelak
Dehidrirani alkohol
Izopropilni alkohol
Butilni alkohol
Propilenglikol
Amonijak, jaka otopina
Željezov oksid, crni
Kalijev hidroksid
Voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 (10x10) i 300 (30x10) kapsula u PVC/PVdC//Al blisteru, u kutiji.

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-326165013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. rujna 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj, 2019.