

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Trixin 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo ljubičasta filmom obložena tableta, ovalnog oblika, s oznakom „M 500“ na jednoj strani tablete te bez oznake na drugoj strani tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Trixin je indiciran 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 Trixin smiju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

##### Doziranje

*Primjena kod presađivanja bubrega:*

##### Odrasli

Trixin tablete moraju se uzeti unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom 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<sup>2</sup> primijenjena oralno dvaput dnevno (najviše 2 g dnevno). Trixin tablete smiju se propisivati samo bolesnicima tjelesne površine veće od 1,5 m<sup>2</sup> 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 čimbenike, uključujući težinu reakcije.

##### Pedijatrijska populacija u dobi <2 godine

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u djece mlađe od 2 godine. Ti podaci nisu dovoljni da bi se dale preporuke o dozi, pa se primjena u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje.

### *Primjena kod presađivanja srca*

#### Odrasli

Trixin tableta moraju se primijeniti unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim srcem 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

Intravenski oblik mora se primjenjivati prva 4 dana nakon presađivanja jetre, a s primjenom Trixin tableta treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena oralna doza za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza je 3 g).

#### Pedijatrijska populacija

Nisu dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike s presađenom jetrom.

### *Primjena u posebnim populacijama*

#### Starije osobe

Za starije se osobe preporučuje 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 funkcije bubrega

Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije  $<25\text{ml/min}/1,73\text{ m}^2$ ) izvan neposrednog postoperativnog razdoblja moraju se izbjegavati doze veće od 1 g koje se primaju dvaput dnevno. Takve bolesnike potrebno je pažljivo nadzirati. Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega nisu potrebne prilagodbe terapijske doze (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i s teškim kroničnim oštećenjem funkcije bubrega podaci nisu dostupni.

#### Teško oštećenje funkcije jetre

Nisu potrebne prilagodbe terapijske doze kod bolesnika s presađenim bubregom i teškom bolešću jetrenog parenhima. Nisu dostupni podaci za bolesnike s presađenim srcem i teškom bolešću jetrenog parenhima.

#### Liječenje tijekom epizoda odbacivanja

Mikofenolna kiselina (engl. mycophenolic acid, MPA) je aktivan metabolit mofetilmikofenolata. Odbacivanje presađenog bubrega ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti primjenu lijeka Trixin. Ne postoji osnova za promjenu terapijske doze lijeka Trixin nakon odbacivanja presađenog srca. Farmakokinetički podaci za slučaj odbacivanja presađene jetre nisu dostupni.

#### 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, Trixin kapsule ne smiju se otvarati ni drobiti, kako bi se izbjeglo udisanje ili izravan kontakt kože ili sluznica s praškom sadržanim u Trixin kapsulama. Ako dođe do kontakta, treba temeljito oprati zahvaćeno područje vodom i sapunom, a oči isprati običnom vodom.

### 4.3. Kontraindikacije

- Trixin 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 Trixin (vidjeti dio 4.8).
- Trixin se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
- Liječenje lijekom Trixin ne smije se započeti kod žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotečajne primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6)
- Trixin se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- Trixin 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 Trixin, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8.). Čini se da je rizik vezan uz intenzitet i trajanje imunosupresije, a ne uz primjenu nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od karcinoma kože, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevim i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

#### Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i Trixin, 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 poliovirusom (neuropatija 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 koja 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 Trixin u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka Trixin drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju Trixin 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 Trixin u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena lijeka Trixin 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 Trixin potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati sam Trixin, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju Trixin potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine terapije. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila  $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu lijeka Trixin.

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

Bolesnike koji primaju Trixin potrebno je uputiti da odmah prijave bilo koji znak infekcije, neočekivanu pojavu modrica, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju depresije koštane srži.

Bolesnike je potrebno upozoriti da će tijekom liječenja lijekom Trixin cijepljenje možda biti manje učinkovito te da moraju izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.5.). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju moraju se pridržavati državnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

#### Poremećaji probavnog sustava

Primjena lijeka Trixin povezuje se s povećanom incidencijom štetnih događaja vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava Trixin se mora primjenjivati s oprezom.

Trixin je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPR) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma

#### 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. sirolimus, belatacept) ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA-u. Lijekove iz drugih skupina koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA (npr. kolestiramin) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine i djelotvornost lijeka Trixin (vidjeti također dio 4.5).

Ne preporučuje se primjenjivati Trixin istodobno s azatioprinom, jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Omjer rizika i koristi primjene od mofetilmikofenolata u kombinaciji s takrolimusom ili sirolimusom nije ustanovljena (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: 45 – 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa: 23 – 27%). Stoga je Trixin kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka. Žene i muškarce 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 Trixin. Liječnici se moraju pobrinuti da žene i muškarci koji 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 genotoksičnog i teratogenog potencijala lijeka Trixin, žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Trixin istodobno koristiti dva pouzdana oblika kontracepcije, osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija (vidjeti dio 4.5).

Spolno aktivnim muškarcima preporučuje se uporaba kondoma tijekom liječenja i još najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja. Korištenje kondoma odnosi se i na reproduktivno sposobne i na vazektomirane muškarce jer se rizici povezani s prijenosom sjemene tekućine odnose i na muškarce koji su se podvrgnuli vazektomiji. Osim toga, partnericama bolesnika muškoga spola koji se liječe lijekom Trixin preporučuje se korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i još ukupno 90 dana nakon posljednje doze lijeka Trixin.

### 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. Interakcija 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 prolijekovi, npr. valaciclovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

### Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti MPA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijevog hidroksida te IPP, uključujući lanzoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s lijekom Trixin. Uspoređujući stope odbacivanja transplantata ili stope gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali Trixin i IPP naspram bolesnika koji s lijekom Trixin nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide jer

je smanjenje izloženosti u slučaju kada je Trixin istodobno primjenjivan s magnezijevim i aluminijevim hidroksidom značajno manje, nego kada je Trixin istodobno primjenjivan s IPP.

#### Kolestiramin

Nakon primjene jedne doze od 1.5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih osoba koje su prethodno liječene dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom 4 dana, došlo je do smanjenja AUC-a (površina ispod krivulje) MPA za 40% (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tijekom istodobne primjene potreban je povećani oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti mofetilmikofenolata.

#### Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičku cirkulaciju

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

#### Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A.

Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30%. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe lijekom Trixin i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30-50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze lijeka Trixin (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.

#### Telmisartan

Istodobna primjena telmisartana i lijeka Trixin 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 lijekom Trixin 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 oralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku lijeka Trixina (vidjeti dio 4.2.) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem koncentracije MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike MPA pa nije potrebna prilagodba doze mofetilmikofenolata. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se istodobno primjenjuju Trixin i ganciklovir ili njegovi prolijekovi, npr. valganciklovir, potrebno je razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

#### Oralni kontraceptivi

Farmakokinetika i farmakodinamika oralnih kontraceptiva nije se izmijenila njihovom istodobnom primjenom s mikofenolatom (vidjeti dio 5.2.).

#### Rifampicin

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

#### Sevelamer

Smanjenje  $C_{max}$  i  $AUC_{0-12}$  MPA za 30% odnosno 25% primijećeno je pri istodobnoj primjeni sa lijeka Trixin i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanje presatka). Preporučuje se, međutim, primjena lijeka Trixin barem jedan sat prije odnosno tri sata nakon uzimanja sevelamera da

bi se umanjio utjecaj na apsorpciju MPA. Ne postoje podaci o primjeni mofetilmikofenolata s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

#### Trimetoprim/sulfametoksazol

Nije primijećen učinak na bioraspodjivost MPA.

#### Norfloksacin i metronidazol

Kod zdravih dobrovoljaca nisu primijećene značajne interakcija 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.

#### Ciprofloksacin i amoksisicilin s klavulanskom kiselinom

Odmah nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksisicilina plus klavulanska kiselina uočena su, kod primatelja bubrežnog presatka, smanjenja najnižih koncentracija mikofenolne kiseline (izmjerena neposredno prije primjene sljedeće doze lijeka) na oko 50%. Ovaj učinak se smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida njihove primjene. Promjene razine koncentracije neposredno prije davanja sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene u ukupnoj izloženosti MPA. Stoga, u odsutnosti kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze lijeka Trixina obično nije potrebna. Međutim, strogi klinički nadzor mora biti proveden tijekom kombinacije i kratko nakon liječenja antibiotikom.

#### Takrolimus

Kod bolesnika s presađenom jetrom kod kojih je započeto liječenje mofetilmikofenolatom i takrolimusom, istodobna primjena takrolimusa nije značajno utjecala na AUC i  $C_{max}$  aktivnog metabolita lijeka Trixin, MPA. Nasuprot tome, kod bolesnika koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC-a takrolimusa za otprilike 20% pri uzimanju višestrukih doza lijeka Trixin (1,5 g dvaput dnevno). Čini se da trixin nije promijenio koncentraciju takrolimusa kod bolesnika s presađenim bubregom (vidjeti i dio 4.4)

#### Ostale interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari, koje prolaze bubrežno tubularno izlučivanje, mogu natjecati s MPAG-om i tako povećavati koncentracije MPAG-a u plazmi ili druge tvari koja će se tubularno izlučiti.

#### Živa cjepiva

Živa cjepiva se ne smiju davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druga cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti dio 4.4.).

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

### **4.6. Trudnoća i dojenje**

#### Kontracepcija u muškaraca i žena

Trixin je kontraindiciran kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije.

Zbog genotoksičnog i teratogenog potencijala lijeka Trixin, žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Trixin istodobno koristiti dva pouzdana oblika kontracepcije, osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija (vidjeti dio 4.5).

Spolno aktivnim muškarcima preporučuje se uporaba kondoma tijekom liječenja i još najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja. Korištenje kondoma odnosi se i na reproduktivno sposobne i na

vazektomirane muškarce jer se rizici povezani s prijenosom sjemene tekućine odnose i na muškarce koji su se podvrgnuli vazektomiji. Osim toga, partnericama bolesnika muškoga spola koji se liječe lijekom Trixin preporučuje se korištenje visoko učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i još ukupno 90 dana nakon posljednje doze lijeka Trixin.

### Trudnoća

Trixin 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 i muškarce 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 žene reproduktivne dobi moraju napraviti test na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti dva testa na trudnoću na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml; drugi test treba provesti 8 – 10 dana nakon prvoga, i to neposredno prije početka liječenja mofetilmikofenolatom. 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 Trixin u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog/srednjeg uha), atrezija vanjskog zvukovoda;
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- 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
- prirodene 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. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mofetilmikofenolata kod dojenčadi Trixin je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3.).

#### **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 upućuju na to da nije vjerojatno da ima učinka.

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sljedeće nuspojave obuhvaćaju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima:

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

##### *Zloćudne bolesti*

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4.). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s presađenim bubregom (podaci o dozi od 2 g), srcem ili jetrom praćenima barem jednu godinu, kod 0,6% bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) u kombinaciji s drugim imunosupresivima došlo je do razvoja limfoproliferativne bolesti ili limfoma. Nemelanomski karcinomi kože pojavili su se kod 3,6% bolesnika; a druge vrste zloćudnih bolesti pojavile su se kod 1.1% bolesnika. 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.

##### *Oportunističke infekcije*

Svi bolesnici s presatkom izloženi su povećanom riziku od oportunističkih infekcija; rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4.). Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat (2g ili 3 g dnevno) uz druge imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s presađenim bubregom (podaci za 2 g), srcem i jetrom tijekom praćenja od barem godinu dana bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirus (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5%.

##### *Pedijatrijska populacija*

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

##### *Starije osobe*

Stariji bolesnici (≥65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Stariji osobe koje primaju Trixin kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izloženi povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva) a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

### Druge nuspojave

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

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

Unutar pojedinog organskog sustava nuspojave su razvrstane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $\leq 1/10000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupacije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti

Klasifikacija organskih sustava		Nuspojave na lijek
Infekcije i infestacije	vrlo često	sepsa, gastrointestinalna kandidijaza, infekcija mokraćnog sustava, herpes simpleks, herpes zoster
	često	upala pluća, gripa, respiratorne infekcije, respiratorna monilijaza, gastrointestinalna infekcija, kandidijaza, gastroenteritis, infekcija, bronhitis, faringitis, sinusitis, gljivična infekcija kože, kožna kandidijaza, vaginalna kandidijaza, rinitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	vrlo često	-
	često	rak kože, dobroćudna novotvorina kože
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, hipokalcijemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperuricemija, giht, anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	-
	često	agitacija, konfuzno stanje, depresija, anksioznost, poremećeno razmišljanje, nesаница
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	-
	često	konvulzije, hipertenzija, tremor, somnolencija, mijastenični sindrom, omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija
Srčani poremećaji	vrlo često	-
	često	tahikardija
Krvožilni poremećaji	vrlo često	-
	često	hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	vrlo često	-
	često	pleuralni izljev, dispneja, kašalj

Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	povraćanje, bol u abdomenu, proljev, mučnina
	često	gastrointestinalno krvarenje, peritonitis, ileus, kolitis, želučani ulkus, ulkus dvanaesnika, gastritis, ezofagitis, stomatitis, 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	povišene razine jetrenih enzima, povišena razina kreatinina u krvi, povišena razina laktatdehidrogenaze u krvi, povišena razina ureje u krvi, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, smanjenje tjelesne mase

Napomena: u fazi III ispitivanja sprječavanja odbacivanja bubrežnog, srčanog odnosno jetrenog presatka liječeno je 501 (2 g mofetilmikofenolata dnevno), 289 (3 g mikofenolata dnevno) i 277 (2 g intravenozno/3 g oralno mofetilmikofenolata dnevno) bolesnika.

#### Sljedeće nuspojave obuhvaćaju nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojave prijavljene tijekom postmarketinškog praćenja sigurnosti primjene mofetilmikofenolata slične su onima uočenim 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. Kod bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući i Trixin, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Prijavljene su agranulocitoza ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i neutropenija, stoga se preporučuje redovito praćenje bolesnika koji uzimaju Trixin (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika liječenih lijekom Trixin zabilježeni su i slučajevi aplastične anemije i depresije koštane srži, od kojih su neki imali smrtan ishod.

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze (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 Trixin u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

#### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja*

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 Trixin 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9. Predoziranje**

Izvješća o predoziranju s 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 kod kojih su zabilježeni štetni događaji, profil tih događaja odgovara sigurnosnom profilu lijeka.

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

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: LO4A A06

#### Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kiseline (engl. *mycophenolic acid*, MPA). MPA je jak, selektivan, nekompetitivni i reverzibilni inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze te

stoga inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNA. Budući da su T i B limfociti izuzetno ovisi o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, dok druge vrste stanica mogu iskoristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne 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 mofetilmikofenolata, utemeljena na AUC-u MPA iznosi 94% u odnosu na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana nema utjecaj na veličinu apsorpcije (AUC-a MPA) mofetilmikofenolata kad se kod bolesnika s presađenim bubregom primjenjuje u dozama od 1,5 g dvaput dnevno. Međutim, MPA  $C_{max}$  je u prisutnosti hrane smanjena za 40%. Mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi nakon oralne primjene..

### Distribucija

Kao rezultat enterohepatičke recirkulacije, sekundarni porast koncentracije MPA u plazmi obično su primijećeni u razdoblju od otprilike 6-12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40% vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), što ukazuje na značajnu količinu enterohepatičku recirkulaciju. 97% MPA je pri klinički značajnim koncentracijama vezano na albumin u plazmi.

### Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), stvarajući neaktivan fenolni glukuronid MPA (MPAG). *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 u urin u obliku MPA (<1% doze). Peroralna primjena radioizotopom označenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93% primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6% u fecesu. Većina (otprilike 87%) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG-a.

Pri kliničkim koncentracijama MPA i MPAG ne uklanjaju se hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (>100µg/ml), uklonjene su male količine MPAG-a. Interferencijom s enterohepatičnom cirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snižuju AUC MPA (vidjeti dio 4.9).

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

U ranom razdoblju nakon presađivanja (<40 dana nakon transplantacije), srednja vrijednost AUC-a MPA kod bolesnika s presađenim bubregom, srcem ili jetrom bila je otprilike 30% niža, dok je  $C_{max}$  bio otprilike 40% niži u odnosu na kasnije razdoblje nakon presađivanja (3 - 6 mjeseci nakon presađivanja).

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije bubrega*

U ispitivanju primjene jedne doze (6 osoba/skupini), srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije  $<25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bile su 28-75% više u odnosu na srednje vrijednost koje su primijećene kod normalnih, zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima bubrežnog oštećenja. Međutim, srednja vrijednost AUC MPAG-a jedne doze bila je 3-6 puta veća kod ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nego kod ispitanika s blagim bubrežnim oštećenjem ili normalnih zdravih ispitanika, u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višestrukog doziranje mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrega nije ispitano. Za bolesnike s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrega podaci nisu dostupni.

### *Odgođena funkcija presađenog bubrega*

Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega, srednja vrijednost AUC MPA (0–12 h) mogla se usporediti s AUC-om MPA bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presađenog bubrega. Srednja vrijednost AUC MPAG-a u plazmi (0–12 h) bila je 2-3 puta veća nego kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presatka. Kod bolesnika sa odgođenom funkcijom presatka može doći do kratkotrajnog povećanja slobodnog udjela i koncentracije MPA u plazmi. Prilagodba doze lijeka Trixin nije nužno potrebna.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod dobrovoljnih ispitanika s alkoholnom cirozom, procesi glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nepromijenjeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj bolesti jetre na taj proces vjerojatno ovisi o pojedinoj bolesti. No bolesti jetre pretežito s oštećenjem žuči, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati drugačiji učinak.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički parametri ocjenjeni su u 49 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 2 do 18 godina) koji su dvaput dnevno oralno primali 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata. Uz tu su dozu postignute vrijednosti AUC-a MPA slične vrijednostima opaženima u odraslih bolesnika s presađenim bubregom koji su primali 1 g mofetilmikofenolat dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju nakon presađivanja. Vrijednosti AUC-a MPA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim dobnim skupinama..

### *Starije osobe*

Farmakokinetika mofetilmikofenolata u starijih osoba ( $\geq 65$  godina) nije formalno ispitivana.

### *Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive*

Farmakokinetika oralnih kontraceptiva nije se izmijenila njihovom istodobnom primjenom s mofetilmikofenolatom (vidjeti i dio 4.5.). Ispitivanje istodobne primjene mofetilmikofenolata (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg – 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg – 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg – 0,10 mg) provedeno na 18 ženskih osoba kojima nije presađen organ (nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa, nije pokazalo klinički značajan utjecaj mofetilmikofenolata na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine LH, FSH i progesterona u serumu.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinja rezultirala je 2-3 puta većom sistemskom izloženosti (AUC ili C<sub>max</sub>) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2g/dan te 1,3-2 puta većom sistemskom izloženosti (AUC ili C<sub>max</sub>) od primijećene kod bolesnika sa presađenim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su potencijal mofetilmikofenolata da uzrokuje kromosomske aberacije. Ti učinci mogu biti povezani s farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali *in vitro* testovi za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

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 presađenim bubregom i 1,3-2 puta veće od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presađenim srcem. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, oralne 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 od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presađenim srcem. Učinci na plodnost ili reprodukcijske parametre nisu bili vidljivi na ženki kao ni na daljnjim naraštajima.

U teratološkim ispitivanjima provedenima na štakorima i zečevima, fetalne resorpcije i malformacije javljale su se u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u zečeva pri dozi 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 izloženost na tim razinama je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan u bolesnika s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6.).

U toksikološkim ispitivanjima provedenima s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima bili su primarno pogođeni organi hematopoetskog i limfoidnog sustava. Ti su se učinci pojavili pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom. Gastrointestinalni učinci primijećeni su kod pasa pri razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom također su primijećeni kod majmuna pri najvećoj dozi (razine sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu sa štetnim događajima primijećenima tijekom kliničkih ispitivanja kod ljudi, koje bolesnicima pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.8.).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična  
povidon K-30  
magnezijev stearat  
karmelozanatrij, umrežena

#### Ovojnica tablete:

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol (PEG 400)  
talk  
indigo carmine aluminium lake (E132)

željezov oksid, crni (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije poznata

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

50 (5x10) tableta u (PVC/PVdC//Al) blister.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:**

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb, Hrvatska

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

HR-H-014008442

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21.svibanj 2009.  
Datum posljednje obnove: 31. srpanj 2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Svibanj 2016.