

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Trixin 250 mg kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsule, tvrde.

Kapsula: tijelo kapsule je boje karamele, s brojem "250" ispisanim aksijalno crnom tintom.

Kapica kapsule je svijetlo plave boje, sa slovom "M" ispisanim aksijalno crnom tintom.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Trixin je indiciran u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u odraslih i pedijatrijskih (u dobi od 1 do 18 godina) primatelja alogenog bubrežnog, srčanog ili jetrenog presatka.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

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

##### Doziranje

Odrasli

##### *Presadivanje bubrega*

Liječenje mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g).

##### *Presadivanje srca*

Liječenje mora započeti unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim srcem iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

##### *Presadivanje jetre*

Liječenje intravenskim oblikom mofetilmikofenolata mora se provoditi prva 4 dana nakon presađivanja jetre, a s primjenom oralnog oblika mofetilmikofenolata treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena oralna doza za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

##### Pedijatrijska populacija u dobi od 1 do 18 godina

Informacije o doziranju za pedijatrijske bolesnike navedene u ovom dijelu odnose se na sve oralne formulacije mofetilmikofenolata. Različite oralne formulacije ne smiju se međusobno zamjenjivati bez kliničkog nadzora.

Preporučena početna doza mofetilmikofenolata za pedijatrijske bolesnike s bubrežnim, srčanim ili jetrenim presatkom iznosi  $600 \text{ mg/m}^2$  (tjelesne površine) primijenjena peroralno dvaput dnevno (ukupna početna dnevna doza ne smije premašiti 2 g ili 10 ml oralne suspenzije). Dozu i oblik lijeka treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju kliničke ocjene. Ako bolesnik dobro podnosi preporučenu početnu dozu, ali ne postigne klinički dostatnu imunosupresiju, u pedijatrijskih bolesnika s presađenim srcem ili jetrom doza se može povećati na  $900 \text{ mg/m}^2$  tjelesne površine dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 3 g ili 15 ml oralne suspenzije). Preporučena doza održavanja za pedijatrijske bolesnike s presađenim bubregom ostaje  $600 \text{ mg/m}^2$  dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 2 g ili 10 ml oralne suspenzije).

Mofetilmikofenolat prašak za oralnu suspenziju treba davati bolesnicima koji ne mogu progutati kapsule i tablete i/ili kojima je tjelesna površina manja od  $1,25 \text{ m}^2$ , zbog povećanog rizika od gušenja. Bolesnicima tjelesne površine od  $1,25$  do  $1,5 \text{ m}^2$  mogu se propisati mofetilmikofenolat kapsule u dozi od 750 mg dvaput dnevno (dnevna doza od 1,5 g). Bolesnicima tjelesne površine veće od  $1,5 \text{ m}^2$  mogu se propisati mofetilmikofenolat kapsule ili tablete u dozi od 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g). Budući da su neke nuspojave javljaju s većom učestalošću u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8.) nego u odraslih, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, za što treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući težinu reakcije.

#### 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 bubrežne funkcije*

Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), izvan neposrednog postoperativnog razdoblja, moraju se izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene 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 bubrežne funkcije podaci nisu dostupni.

##### *Teško oštećenje jetrene funkcije*

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*

###### Odrasli

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

##### Pedijatrijska populacija

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

##### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

*Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti kako bi se izbjeglo udisanje ili izravan kontakt kože ili sluznica s praškom sadržanim u 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 ovaj lijek (vidjeti dio 4.8).
- Lijek se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
- Liječenje se ne smije započeti kod žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehoteične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6)
- Lijek se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- Lijek 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 sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

#### Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i mofetilmikofenolat, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu imati smrtni ishod i sepse (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, poput reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C i infekcije uzrokovane polioma virusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). Prijavljeni su slučajevi hepatitisa kao posljedice reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C u nositelja virusa liječenih imunosupresivima. Te su infekcije često povezane s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koja liječnici moraju uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kod imunosuprimiranih bolesnika s pogoršavajućom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

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 slučajevima zamjena mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je ublažavanjem 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 sama terapija, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat 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 mofetilmikofenolata.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *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 bilo koji znak infekcije, neočekivanu pojavu modrica, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju zatajivanja koštane srži.

Bolesnike je potrebno upozoriti da će tijekom liječenja mofetilmikofenolatom 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 mofetilmikofenolata 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 liječenje se mora provoditi s oprezom.

Mikofenolat je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) 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. 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 mikofenolata i smanjiti njegovu djelotvornost (vidjeti također dio 4.5).

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

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

### Terapijsko praćenje koncentracije lijeka

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, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Vrlo ograničeni podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na veću učestalost sljedećih štetnih događaja u bolesnika mlađih od 6 godina u odnosu na starije bolesnike:

- limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito poslijetransplantacijskih limfoproliferacijskih poremećaja u bolesnika sa srčanim presatkom.
- poremećaja krvi i limfnog sustava, uključujući anemiju i neutropeniju u bolesnika sa srčanim prestakom. To se odnosi na djecu mlađu od 6 godina u odnosu na starije bolesnike i u odnosu na pedijatrijske primatelje jetrenog/bubrežnog presatka. Kod bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat 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. Ako se pojavi neutropenija, možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu mofetilmikofenolata.
- poremećaja probavnog sustava, uključujući proljev i povraćanje. Liječenje se mora primjenjivati uz oprez kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava.

#### *Stariji bolesnici*

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

### Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa od 45% do 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa od 23% do 27%). Stoga je liječenje kontraindicirano 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 mofetilmikofenolat. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mofetilmikofenolat 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 mofetilmikofenolatom 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 mofetilmikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermiju tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mofetilmikofenolata.

### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

## **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 MPA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijevog hidroksida te IPP, uključujući lanzoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s mofetilmikofenolatom. Uspoređujući stope odbacivanja presatka ili stope gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali mofetilmikofenolat i IPP naspram bolesnika koji s mofetilmikofenolatom 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-ima.

### Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičku recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom 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 liječeni dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom četiri 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.

### 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 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  $\beta$ -glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. 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 amoksisilina 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-u. 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 primijećene 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 primijećen učinak na bioraspodjivost MPA.

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

Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom mofetilmikofenolatom.

### Izavukonazol

Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MPA-u ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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 izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada su se uspoređivale stope odbacivanja presatka, 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 oralnog mikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.2.) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem koncentracija 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 mofetilmikofenolat i ganciklovir ili njegovi prolijekovi, npr. valganciklovir, potrebno je razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

#### Oralni kontraceptivi

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

#### Rifampicin

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

#### Sevelamer

Smanjenje  $C_{\max}$  i  $AUC_{0-12 \text{ sati}}$  MPA za 30% odnosno 25% primijećeno je pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presađenog organa). Preporučuje se, međutim, primjena mofetilmikofenolata 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.

#### 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 mofetilmikofenolata, MPA. Nasuprot tome, kod bolesnika s presađenom jetrom koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC-a takrolimusa za otprilike 20% pri uzimanju višestrukih doza mofetilmikofenolata (1,5 g dvaput dnevno). Čini se da mofetilmikofenolat nije promijenio koncentraciju takrolimusa kod bolesnika s presađenim bubregom (vidjeti i dio 4.4).

#### 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.

#### Moguće interakcije

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

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mofetilmikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja 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

Mofetilmikofenolat 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 nehoteične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

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 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 nehoteičnog 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 mikofenolatu 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

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, liječenje je kontraindicirano u dojilja (vidjeti dio 4.3.).

#### Muškarci

Dostupni 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.

#### Plodnost

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

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Mofetilmikofenolat umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Liječenje može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

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

#### Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navedene su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u

promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim i srčanim presatkom.

**Tablica 1. Popis nuspojava u ispitivanjima liječenja mofetilmikofenolatom u odraslih i adolescenata ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet**

<b>Nuspojava (MedDRA)</b>	<b>Bubrežni presadak</b>	<b>Jetreni presadak</b>	<b>Srčani presadak</b>
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	Učestalost	Učestalost	Učestalost
<b>Infekcije i infestacije</b>			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>			
Dobročudna kožna novotvorina	često	često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Novotvorina	često	često	često
Rak kože	često	manje često	često
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimoza	često	često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često	manje često
Pseudolimfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			
Acidoza	često	često	vrlo često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često

<b>Nuspojava</b> <b>(MedDRA)</b> <b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Bubrežni</b> <b>presadak</b>	<b>Jetreni presadak</b>	<b>Srčani presadak</b>
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	često	vrlo često
Giht	često	često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	često	često
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često	vrlo često
Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	često	često
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često
<b>Srčani poremećaji</b>			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
<b>Krvožilni poremećaji</b>			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često	često
Vazodilatacija	često	često	vrlo često
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često	vrlo često

<b>Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Bubrežni presadak</b>	<b>Jetreni presadak</b>	<b>Srčani presadak</b>
Proljevi	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često
Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često
Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>			

<b>Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Bubrežni presadak</b>	<b>Jetreni presadak</b>	<b>Srčani presadak</b>
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima <i>de novo</i> sinteze purina	manje često	manje često	manje često

### Opis odabranih nuspojava

#### Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4.). Podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

#### Infekcije

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

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

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

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

Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo“ zrelosti

neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju mofetilmikofenolat, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

#### Poremećaji probavnog sustava

Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s mofetilmikofenolatom ukazale su na izolirane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

#### 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 mofetilmikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske plućne bolesti i plućne fibroze kod bolesnika liječnih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

#### Poremećaji imunološkog sustava

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

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina opisan je nakon stavljanja lijeka u promet kao paradokсна proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgiya, artritis, bol u mišićima i povišene razine upalnih biljega. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

#### Posebne populacije

##### Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava procjenjivale su se u dugoročnom kliničkom ispitivanju provedenom u 33 pedijatrijska bolesnika s presađenim bubregom u dobi od 3 do 18 godina koja su primala oralni mofetilmikofenolat u dozi od 23 mg/kg dvaput dnevno. Sveukupno je sigurnosni profil kod tih 33 djece i adolescenata bio sličan onomu opaženom u odraslih primatelja alogenih presađaka solidnih organa.

Slična su opažanja zabilježena i u drugom kliničkom ispitivanju, u kojem je sudjelovalo 100 pedijatrijskih primatelja bubrežnog presađka u dobi od 1 do 18 godina. Vrsta i učestalost nuspojava u bolesnika koji su primali oralni mofetilmikofenolat u dozi od 600 mg/m<sup>2</sup> do najviše 1 g/m<sup>2</sup> dvaput

dnevno bile su usporedive s onima opaženima u odraslih koji su primali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno. Sažetak nuspojava koje su se javljale češće prikazan je u Tablici 2 u nastavku.

**Tablica 2 Sažetak nuspojava opaženih češće u ispitivanjima mofetilmikofenolata kod 100 pedijatrijskih bolesnika s presađenim bubregom (doziranje prema dobi/tjelesnoj površini [600 mg/m<sup>2</sup> do najviše 1 g/m<sup>2</sup> dvaput dnevno])**

Nuspojava (MedDRA)	< 6 godina (n=33)	6-11 godina (n=34)	12-18 godina (n=33)
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>			
<b>Infekcije i infestacije</b>	vrlo često (48,5%)	vrlo često (44,1%)	vrlo često (51,5%)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			
Leukopenija	vrlo često (30,3%)	vrlo često (29,4%)	vrlo često (12,1%)
Anemija	vrlo često (51,5%)	vrlo često (32,4%)	vrlo često (27,3%)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>			
Proljev	vrlo često (87,9%)	vrlo često (67,6%)	vrlo često (30,3%)
Povraćanje	vrlo često (69,7%)	vrlo često (44,1%)	vrlo često (36,4%)

Na temelju ograničenog podskupa podataka (tj. 33 od 100 bolesnika), učestalost teškog proljeva (često, 9,1%) i mukokutane kandidijaze (vrlo često, 21,2%) bila je veća u djece mlađe od 6 godina nego u starijoj pedijatrijskoj kohorti, u kojoj nije prijavljen nijedan slučaj teškog proljeva (0,0%), dok se mukokutana kandidijaza javljala često (7,5%).

Pregled dostupne medicinske literature o pedijatrijskim primateljima jetrenih i srčanih presađakata pokazuje da vrsta i učestalost prijavljenih nuspojava odgovaraju onima opaženima u pedijatrijskih i odraslih bolesnika nakon presađivanja bubrega.

Vrlo ograničeni podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na veću učestalost sljedećih nuspojava u bolesnika mlađih od 6 godina u odnosu na starije bolesnike (vidjeti dio 4.4):

- limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito poslijetransplantacijskih limfoproliferacijskih poremećaja u bolesnika sa srčanim presatkom
- poremećaja krvi i limfnog sustava, uključujući anemiju i neutropeniju u bolesnika sa srčanim presatkom mlađih od 6 godina u odnosu na starije bolesnike i u odnosu na pedijatrijske primatelje jetrenog/bubrežnog presatka
- poremećaja probavnog sustava, uključujući proljev i povraćanje.

Bolesnici s bubrežnim presatkom mlađi od 2 godine mogli bi biti izloženi većem riziku od infekcija i respiratornih događaja nego stariji bolesnici. Međutim, te podatke treba tumačiti uz oprez zbog vrlo ograničenog broja prijave nakon stavljanja lijeka u promet koje se odnose na iste bolesnike s višestrukim infekcijama.

U slučaju nuspojava može se razmotriti privremeno smanjenje doze ili privremeni prekid liječenja, u skladu s kliničkom potrebom.

#### Starije osobe

Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju mofetilmikofenolat kao dio kombiniranog

imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

### **4.9. Predoziranje**

Izvešća o predoziranju mofetilmikofenolatom zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U velikoj većini tih slučajeva štetni događaji ili nisu zabilježeni ili su odgovarali poznatom sigurnosnom profilu lijeka i imali povoljan ishod. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet opaženi su izolirani ozbiljni štetni događaji, uključujući jedan slučaj sa smrtnim ishodom.

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

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

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

#### Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester MPA. MPA je selektivan, nekompetitivni i reverzibilni IMPDH te stoga inhibira put *de novo sinteze* gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNA. Budući da su T- i B-limfociti značajno ovisni 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.

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

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, mofetilmikofenolat 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 presađivanja 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 primijenjenog u dozama od 1,5 g dvaput na dan u bolesnika s presađenim bubregom. Međutim, MPA  $C_{max}$  je u prisutnosti hrane smanjena za 40%. Mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi nakon peroralne primjene.

### Distribucija

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije sekundarni porasti 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 enterohepatične recirkulacije.

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

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

### Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (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 (>100  $\mu\text{g/ml}$ ), uklonjene su male količine MPAG-a. Interferencijom s enterohepatičnom recirkulacijom 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.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji

albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost mofetilmikofenolatu kad se mofetilmikofenolat primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

### Posebne populacije

#### Oštećenje bubrežne funkcije

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

#### Odgodena funkcija presađenog bubrega

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

#### Oštećenje jetrene funkcije

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

#### Pedijatrijska populacija

Kod 33 pedijatrijska primatelja alogenog bubrežnog presatka utvrđeno je da doza uz koju se predviđa postizanje vrijednosti AUC<sub>0-12h</sub> MPA najbliže ciljnoj izloženosti od 27,2 h·mg/l iznosi 600 mg/m<sup>2</sup> te da doze izračunate na temelju procijenjene tjelesne površine smanjuju interindividualnu varijabilnost (koeficijent varijacije [engl. coefficient of variation, CV]) za približno 10%. Stoga se doziranje na temelju tjelesne površine daje prednost pred doziranjem na temelju tjelesne težine.

Farmakokinetički parametri ocijenjeni su kod do 55 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 1 do 18 godina) koji su dvaput dnevno peroralno primali 600 mg/m<sup>2</sup> do najviše 1 g/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 mofetilmikofenolata dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju nakon presađivanja kako je navedeno u Tablici 3 u nastavku. Vrijednosti AUC-a MPA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim pedijatrijskim dobnim skupinama.

Otvoreno ispitivanje sigurnosti, podnošljivosti i farmakokinetike oralnog mofetilmikofenolata u pedijatrijskih primatelja jetrenog presatka uključivalo je 7 ocjenjivih bolesnika istodobno liječenih ciklosporinom i kortikosteroidom. Procijenjena je doza uz koju se predviđa postizanje izloženosti od 58 h·mg/l u stabilnom razdoblju nakon presađivanja. Srednja vrijednost ( $\pm$  SD) AUC<sub>0-12</sub> (prilagođena za dozu od 600 mg/m<sup>2</sup>) iznosila je 47,0  $\pm$  21,8 h·mg/l, a prilagođeni C<sub>max</sub> 14,5  $\pm$  4,21 mg/l, dok je medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije iznosio 0,75 h. Stoga bi u ispitivanju

populaciji za postizanje ciljne vrijednosti  $AUC_{0-12}$  od  $58 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$  u kasnom razdoblju nakon presađivanja bila potrebna doza u rasponu od  $740 - 806 \text{ mg/m}^2$  dvaput dnevno.

Usporedba vrijednosti AUC-a MPA normaliziranih za dozu (od  $600 \text{ mg/m}^2$ ) u 12 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom mlađih od 6 godina 9 mjeseci nakon presađivanja i istih vrijednosti u 7 pedijatrijskih bolesnika s jetrenim presatkom [medijan dobi od 17 mjeseci (raspon: 10 – 60 mjeseci pri uključivanju u ispitivanje)] 6 i više mjeseci nakon presađivanja pokazala je da su kod primjene iste doze vrijednosti AUC-a u pedijatrijskih bolesnika s jetrenim presatkom bile u prosjeku 23% niže od onih u pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom. To je u skladu s potrebom za primjenom veće doze u odraslih bolesnika s jetrenim presatkom nego u odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom za postizanje jednake izloženosti.

U odraslih bolesnika s presatkom liječenih istom dozom mofetilmikofenolata zabilježena je slična izloženost MPA-u među bolesnicima s bubrežnim presatkom i bolesnicima sa srčanim presatkom. U skladu s potvrđeno sličnom izloženošću MPA-u između pedijatrijskih i odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom kod primjene odgovarajućih odobrenih doza, postojeći podaci omogućuju zaključak da će izloženost MPA-u kod primjene preporučenih doza biti slična kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika sa srčanim presatkom.

**Tablica 3 Srednje izračunate vrijednosti farmakokinetičkih parametara za MPA prema dobi i vremenu nakon presađivanja (bubrežni presadak)**

Dobna skupina (n)	Prilagođeni $C_{max}$ mg/l <sup>A</sup> srednja vrijednost ± SD	Prilagođeni $AUC_{0-12}$ h·mg/l srednja vrijednost ± SD (CI) <sup>A</sup>
<b>7. dan</b>		
< 6 god. (17)	13,2 ± 7,16	27,4 ± 9,54 (22,8 – 31,9)
6 - < 12 god. (16)	13,1 ± 6,30	33,2 ± 12,1 (27,3 – 39,2)
12 – 18 god. (21)	11,7 ± 10,7	26,3 ± 9,14 (22,3 – 30,3) <sup>D</sup>
p-vrijednost <sup>B</sup>	-	-
< 2 god. <sup>C</sup> (6)	10,3 ± 5,80	22,5 ± 6,68 (17,2 – 27,8)
> 18 god. (141)		27,2 ± 11,6
<b>3. mjesec</b>		
< 6 god. (15)	22,7 ± 10,1	49,7 ± 18,2
6 - < 12 god. (14) <sup>E</sup>	27,8 ± 14,3	61,9 ± 19,6
12 – 18 god. (17)	17,9 ± 9,57	53,6 ± 20,2 <sup>F</sup>
p-vrijednost <sup>B</sup>	-	-
< 2 god. <sup>C</sup> (4)	23,8 ± 13,4	47,4 ± 14,7
> 18 god. (104)		50,3 ± 23,1
<b>9. mjesec</b>		
< 6 god. (12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6 - < 12 god. (11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12 – 18 god. (14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-vrijednost <sup>B</sup>	0,004	-
< 2 god. <sup>C</sup> (4)	25,6 ± 4,25	55,8 ± 11,6
> 18 god. (70)		53,5 ± 18,3

$AUC_{0-12h}$  = područje ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena od 0 h do 12 h;  
CI = interval pouzdanosti;  $C_{max}$  = maksimalna koncentracija; god. = godina; MPA = mikofenolatna kiselina; SD = standardno odstupanje; n = broj bolesnika.

<sup>A</sup> U pedijatrijskim dobnim skupinama vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-12h}$  prilagođene su za dozu od 600 mg/m<sup>2</sup> (95%-tni intervali pouzdanosti (CI) odnose se samo na  $AUC_{0-12h}$  7. dana). U skupini odraslih bolesnika  $AUC_{0-12h}$  prilagođen je za dozu od 1 g.

<sup>B</sup> p-vrijednost predstavlja objedinjene p-vrijednosti za tri glavne pedijatrijske dobne skupine i navodi se samo ako je značajna ( $p < 0,05$ ).

<sup>C</sup> Skupina bolesnika mlađih od 2 godine podskup je skupine bolesnika mlađih od 6 godina: nisu provedene statističke usporedbe.

<sup>D</sup> n=20.

<sup>E</sup> Podaci za jednog bolesnika nisu bili dostupni zbog pogreške u uzorkovanju.

<sup>F</sup> n=16.

### Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita u starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

### Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

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 – 0,20 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. Istodobna primjena mofetilmikofenolata nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti u životinjama rezultirala je otprilike 2-3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili  $C_{max}$ ) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan, te 1,3-2 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili  $C_{max}$ ) 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.

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 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 izloženost na tim razinama otprilike je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan u bolesnika 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 u bolesnika 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, koja sada pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene za bolesnike (vidjeti dio 4.8.).

#### Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da djelatna tvar, MPA, može predstavljati rizik za podzemne vode putem filtracije površinskih voda.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### Sadržaj kapsule:

kukuruzni škrob, prethodno geliran  
povidon K-30  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule:

##### *Kapica:*

indigo karmin (E132)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina

##### *Tijelo:*

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
želatina

Crna tinta sadrži: šelak, željezov oksid, crni (E172), propilenglikol i kalijev hidroksid.

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **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**

100 kapsula u (PVC/PVDC//Al) blisteru.

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

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

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

HR-H-113442228

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

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

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20. listopada 2025.