

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Limfocept, 250 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 250 mg mofetylu mykofenolanu (*Mofetili mycofenolas*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka żelatynowa, twarda, w kolorze jasnoniebiesko-brzoskwiniowym, rozmiar „1”, z oznaczeniem „MMF” na wieczku, oraz „250” na korpusie, zawierająca biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Limfocept jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u biorców alogenicznych przeszczepów nerki, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie lekiem Limfocept powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez odpowiednio wykwalifikowanych lekarzy specjalistów w dziedzinie transplantologii.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli:

Doustne podawanie produktu leczniczego Limfocept należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g i podawana jest dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Zalecana dawka produktu leczniczego Limfocept wynosi 600 mg/m², podawana doustnie dwa razy na dobę (maksymalna dawka dobową wynosi 2 g). Limfocept może być przepisany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,25 m². Pacjentom o powierzchni ciała od 1,25 do 1,5 m², można przepisać Limfocept w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1,5 g). Pacjentom o powierzchni ciała powyżej 1,5 m² można przepisać kapsułki Limfocept w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Z uwagi na to, że w tej grupie wiekowej, w porównaniu z dorosłymi, niektóre działania niepożądane występują częściej (patrz punkt 4.8), może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci (< 2 lat):

Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane te są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania, dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli:

Doustne podawanie produktu leczniczego Limfocept powinno być rozpoczęte w ciągu 5 dni po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież:

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku u dzieci po przeszczepieniu serca, dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów, do czasu, aż odpowiednie dane uzasadniające stosowanie będą dostępne.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli:

Mofetylu mykofenolan należy podawać dożylnie w ciągu pierwszych 4 dni po przeszczepieniu wątroby, podczas gdy doustne podawanie produktu leczniczego Limfocept należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież:

Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania leku u dzieci po przeszczepieniu wątroby, dlatego nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów, aż odpowiednie dane uzasadniające stosowanie będą dostępne.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Zalecana dawka to 1 g, podawana dwa razy na dobę po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę po przeszczepieniu serca lub wątroby odpowiednia jest dla pacjentów w podeszłym wieku .

Stosowanie w niewydolności nerek:

U pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężką, przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²), poza okresem bezpośrednio następującym po przeszczepieniu nerki, należy unikać dawki większej niż 1 g podawanej dwa razy na dobę. Pacjentów tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których występuje opóźnienie w podjęciu czynności przez przeszczepiony narząd, nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2). Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką, przewlekłą niewydolnością nerek.

Stosowanie w ciężkiej niewydolności wątroby:

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu odrzucania przeszczepu: MPA (kwas mykofenolowy) jest aktywnym metabolitem mofetylu mykofenolanu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania mofetylu mykofenolanu. Nie ma podstaw do dostosowania dawki mofetylu mykofenolanu po wystąpieniu odrzucenia przeszczepionego serca. Brak dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na mofetylu mykofenolan (patrz punkt 4.8), dlatego produkt leczniczy Limfocept jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na mofetylu mykofenolan lub kwas mykofenolowy.

Stosowanie produktu leczniczego Limfocept jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

Informacje na temat stosowania leku podczas ciąży i zaleceń dotyczących antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mofetylu mykofenolanem, narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i czasem trwania immunosupresji niż z podawaniem jakiegokolwiek określonego leku. Głównym zaleceniem, aby zmniejszyć ryzyko nowotworu skóry, jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i ultrafioletowych (UV) przez stosowanie odpowiedniej odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjentów otrzymujących Limfocept należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłoszenia wszelkich objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub jakichkolwiek innych objawów zahamowania czynności szpiku.

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mofetylu mykofenolanem, występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych), zakażeń zakończonych zgonem i sepsy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych należy wymienić związaną z wirusem nefropatii oraz związaną z wirusem JC postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Zakażenia te związane są często z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie z pogarszającą się czynnością nerek lub objawami neurologicznymi.

Pacjentów otrzymujących mofetylu mykofenolan należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana ze stosowaniem samego mofetylu mykofenolanu, leczeniem towarzyszącym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać z współistnienia tych czynników. Pacjenci przyjmujący mofetylu mykofenolan powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologii krwi raz w tygodniu w ciągu pierwszego miesiąca, dwa razy na miesiąc w drugim i trzecim miesiącu leczenia, następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W przypadku wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie podawania bądź całkowite odstawienie mofetylu mykofenolanu.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mofetylu mykofenolanem. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Korzystne może być szczepienie przeciwko wirusowi grypy. Należy wziąć pod uwagę krajowe wytyczne dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Z uwagi na to, że stosowanie mofetylu mykofenolanu było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym niezbyt częstych przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, u pacjentów z czynną, poważną chorobą przewodu pokarmowego, Limfocept należy stosować z ostrożnością.

Mofetylu mykofenolan jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy go unikać u pacjentów z rzadkim, wrodzonym niedoborem

transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmiller.

Nie zaleca się podawania mofetylu mykofenolanu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie przeprowadzono badań dotyczących podawania leków w takim skojarzeniu.

Ze względu na znamienne zmniejszenie wartości AUC (pole pod krzywą) dla MPA pod wpływem cholestyraminy, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania mofetylu mykofenolanu z produktami leczniczymi, które wpływają na krążenie jelitowo-wątrobowe, z powodu możliwości zmniejszenia skuteczności działania mofetylu mykofenolanu.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści skojarzonego stosowania mofetylu mykofenolanu z takrolimusem lub syrolimusem (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mofetylu mykofenolanu z acyklowirem obserwowano większe stężenie acyklowiru w osoczu w porównaniu z podawaniem samego acyklowiru. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie uważa się, że mają znaczenie kliniczne. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek następuje zwiększenie stężenia zarówno MPAG, jak i acyklowiru w osoczu, istnieje możliwość dla mofetylu mykofenolanu i acyklowiru lub jego proleków, np. walacyklowir, konkurencji o sekrecję cewkową i wystąpić może dalsze zwiększenie stężeń obu substancji.

Leki zobojętniające zawierające wodorotlenki magnezu i glinu: wchłanianie mofetylu mykofenolanu było obniżone, gdy podawano go jednocześnie z lekami zobojętniającymi.

Cholestyramina: po jednorazowym podaniu dawki 1,5 g mofetylu mykofenolanu zdrowym osobom, leczonym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, nastąpiło zmniejszenie o 40% wartości AUC dla MPA (patrz punkty 4.4 i 5.2). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania mofetylu mykofenolanu i cholestyraminy, gdyż istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności mofetylu mykofenolanu.

Produkty lecznicze wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe: należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych, które wpływają na krążenie jelitowo-wątrobowe, z uwagi na ich zdolność zmniejszenia skuteczności mofetylu mykofenolanu.

Cyklosporyna A: mofetylu mykofenolan nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Przeciwnie, w przypadku zaprzestania jednoczesnego podawania cyklosporyny, należy spodziewać się zwiększenia o około 30% AUC dla MPA.

Gancyklowir: opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu i dożylnego podawania gancyklowiru oraz znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mofetylu mykofenolanu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, przewiduje się, że jednoczesne podanie obu leków (które konkurują ze sobą o mechanizmy sekrecji cewkowej) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru. Nie należy spodziewać się istotnej zmiany farmakokinetyki MPA i z dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mofetylu mykofenolanu.

U pacjentów z niewydolnością nerek przyjmujących jednocześnie mofetylu mykofenolan i gancyklowir lub jego proleki, np. walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjentów uważnie monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne: Jednoczesne podawanie mofetylu mykofenolanu nie wpływa na ich farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nie przyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mofetylu mykofenolanu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC 0-12 h) na MPA. Zaleca się monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawki mofetylu mykofenolanu, w celu utrzymania klinicznej skuteczności, gdy równocześnie podaje się ryfampicynę.

Syrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu nerki, jednoczesne podawanie mofetylu mykofenolanu i CsA powodowało zmniejszoną o 30 do 50% ekspozycję na MPA w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus w skojarzeniu z podobnymi dawkami mofetylu mykofenolanu (patrz punkt 4.4). ?

Sewelamer: zmniejszenie wartości C_{max} i AUC0-12 MPA o odpowiednio 30% i 25%, obserwowano podczas jednoczesnego podawania mofetylu mykofenolanu z sewelamerem; nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego, zaleca się podawanie mofetylu mykofenolanu przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zmniejszenia wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mofetylu mykofenolanu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprim/sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol: u zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji w przypadku jednoczesnego podania mofetylu mykofenolanu z norfloksacyną lub metronidazolem. Jednakże, skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem zmniejszało ekspozycję na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mofetylu mykofenolanu.

Takrolimus: u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie mofetylu mykofenolanu i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu mofetylu mykofenolanu, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże, wystąpiło zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20% po podaniu dawek wielokrotnych mofetylu mykofenolanu (1,5 g dwa razy na dobę, rano i wieczorem) pacjentom przyjmującym takrolimus. Mofetylu mykofenolan wydaje się natomiast nie wpływać na stężenie takrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki (patrz również punkt 4.4.).

Inne interakcje: Jednoczesne podawanie probenecydu z mofetylem mykofenolanu powoduje u małą trzykrotne zwiększenie wartości AUC dla MPAG w osoczu. Zatem również inne substancje wydzielane drogą sekrecji cewkowej mogą konkurować z MPAG i skutkiem tego zwiększać stężenia MPAG w osoczu lub stężenia innej substancji podlegającej sekrecji cewkowej.

Żywe szczepionki: nie należy podawać żywych szczepionek pacjentom z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Zaleca się, by nie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Limfocept do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Limfocept, w trakcie leczenia i przez sześć tygodni po jego zakończeniu należy stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.5). Pacjentki należy poinformować aby zasięgnęły porady lekarza niezwłocznie po zauważeniu objawów ciąży.

Stosowanie produktu Limfocept nie jest wskazane w czasie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy nie jest możliwy inny sposób leczenia. Limfocept może być stosowany u kobiet w ciąży tylko, jeśli spodziewane korzyści ze stosowania leku przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Dane dotyczące stosowania mofetylu mykofenolanu u kobiet w ciąży są ograniczone. Jednak, u dzieci pacjentek, które były narażone na mofetylu mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi podczas ciąży, zgłaszano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo uformowane ucho zewnętrzne i (lub) środkowe lub ich

brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących mofetylu mykofenolan. Badania na zwierzętach wykazały reprodukcyjną toksyczność (patrz punkt 5.3).

Wykazano, że mofetylu mykofenolan jest wydzielany do mleka samic szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy substancja ta jest wydzielana do mleka ludzkiego. Z powodu możliwości wywołania przez mofetylu mykofenolan poważnych działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, Limfocept jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Właściwości farmakodynamiczne i obserwowane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo istnienia takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane pokrywają się z niepożądanymi reakcjami na lek w badaniach klinicznych:

Do najważniejszych reakcji niepożądanych związanych z podawaniem mofetylu mykofenolanu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty oraz dowiedziono też częstszego występowania niektórych typów zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory:

Pacjenci, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej produktów leczniczych, w tym mofetylu mykofenolan, narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby, prowadzonych przez co najmniej rok, u 0,6% pacjentów, którym podawano mofetylu mykofenolan (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi rozwinęła się choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak. Rak skóry inny niż czerniak wystąpił u 3,6% pacjentów; inne nowotwory u 1,1 % pacjentów. Trzyletnie dane na temat bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazały żadnych nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników badań jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli, przez co najmniej rok, lecz krócej niż trzy lata.

Zakażenia oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po przeszczepieniu występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby u pacjentów, otrzymujących mofetylu mykofenolan (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi zakażeniami oportunistycznymi były zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem cytomegalii (CMV), zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% pacjentów.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano mofetylu mykofenolan doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, typ i częstość występowania działań niepożądanych były zazwyczaj podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano 1 g mofetylu mykofenolanu dwa razy na dobę. Jednakże, następujące działania niepożądane obserwowane podczas leczenia były częstsze w populacji pediatrycznej, szczególnie u dzieci w wieku poniżej 6 lat, w porównaniu z dorosłymi: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość i zakażenia.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat):

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych z powodu immunosupresji. Pacjenci w podeszłym wieku, którym podawano mofetylu mykofenolan jako część składową schematu skojarzonego leczenia immunosupresyjnego, mogą być narażeni na zwiększone ryzyko pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem cytomegalii), ewentualnie krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc, w porównaniu z pacjentami młodszymi.

Inne działania niepożądane:

W poniższej tabeli zebrano informacje o działaniach niepożądanych prawdopodobnie lub możliwe związane z mofetylu mykofenolanem, opisywane u $\geq 1/10$ lub u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów leczonych mofetylu mykofenolanem w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z przyjmowaniem mykofenolanu, zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby, leczonych mykofenolanem w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami.

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości ich występowania i uporządkowano według następujących kategorii: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są przedstawione według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów		Działania niepożądane spowodowane lekiem
Badania diagnostyczne	Bardzo często	-
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Tachykardia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszności, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka, nudności

	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkalemia, hipokalemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, anoreksja
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, zaburzenia myślenia, bezsenność

Uwaga: w badaniach III fazy oceniających profilaktykę odrzucania przeszczepu nerki, serca lub wątroby leczonych było, odpowiednio, 501 pacjentów (2 g mofetylu mykofenolanu na dobę), 289 pacjentów (3 g mofetylu mykofenolanu na dobę) oraz 277 pacjentów (2 g dożylnie / 3 g doustnie mofetylu mykofenolanu na dobę).

Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano następujące działania niepożądane:

Typy reakcji niepożądanych zgłoszone u pacjentów przyjmujących mofetylu mykofenolan po wprowadzeniu leku do obrotu są podobne do objawów obserwowanych w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu opisano poniżej, z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy:

Zapalenie okrężnicy w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV, ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie trzustki, ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i atrofia kosmków jelitowych.

Zaburzenia związane z immunosupresją:

Ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym również mofetylu mykofenolanem, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC. Zgłaszano przypadki występowania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii; dlatego też zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mofetylu mykofenolan (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych mofetylu mykofenolanem raportowano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego, niektóre zakończone zgonem.

Nadwrażliwość:

Zgłoszono występowanie reakcji nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia wrodzone: szczegółowe informacje, patrz punkt 4.6.

4.9 Przedawkowanie

Z badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu otrzymano zgłoszenia przedawkowania mofetylu mykofenolanu. W wielu z tych przypadkach nie raportowano zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zdarzenia te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mofetylu mykofenolanu może prawdopodobnie prowadzić do nadmiernego hamowania czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na zakażenia i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). Jeśli rozwinie się neutropenia, należy przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę mofetylu mykofenolanu (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać możliwości usunięcia klinicznie znaczących ilości MPA i MPAG za pomocą hemodializy. Leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, mogą usunąć MPA przez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne

Kod ATC: LO4A A06

Mofetylu mykofenolan jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. W związku z tym, proliferacja limfocytów T i B jest wybitnie uzależniona od syntezy *de novo* puryn, podczas gdy komórki innego typu mogą wykorzystywać szlaki rezerwowe, cytostatyczne działanie MPA na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mofetylu mykofenolan podany doustnie podlega szybkiemu, znacznemu wchłanianiu i jest całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepu nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mofetylu mykofenolan jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność mofetylu mykofenolanu podanego doustnie, na podstawie MPA AUC wynosi 94% w stosunku do mofetylu mykofenolanu podanego dożylnie. Pokarm nie wywierał wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mofetylu mykofenolanu podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę pacjentom po przeszczepieniu nerki. Jakkolwiek, maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) jest zmniejszone o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym stężenie mofetylu mykofenolanu w osoczu jest poniżej progu wykrywalności. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku następuje wtórny wzrost stężenia MPA w osoczu. Zmniejszenie wartości AUC dla MPA o około 40 % jest związane z jednoczesnym podawaniem cholestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazując na znamienny udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA jest metabolizowany przede wszystkim przez glukuronylotransferazę do fenolowego glukuronidu MPA (MPAG), który nie jest farmakologicznie aktywny.

Niewielka ilość leku (< 1% dawki) jest wydalana w postaci MPA w moczu. Podanie doustne mofetylu mykofenolanu znakowanego izotopem promieniotwórczym pozwoliło zaobserwować jego całkowite wydalenie; 93 % podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6 % z kałem. Większość (około 87%) podanej dawki jest wydalana w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach spotykanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, przy wysokich stężeniach MPAG w osoczu (> 100µg/ml), nieznaczne ilości MPAG są usuwane.

We wczesnym okresie po przeszczepieniu (< 40 dni po przeszczepieniu) u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wartość AUC dla MPA jest niższa o około 30 %, a wartość C_{max} o około 40 % mniejsza w porównaniu do późnego okresu po przeszczepieniu (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Zaburzenie czynności nerek:

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia wartość AUC dla MPA w osoczu obserwowana u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m²) była o 28-75 % wyższa niż średnie wartości obserwowane u zdrowych ochotników lub pacjentów z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Niemniej jednak, średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki była 3-6 krotnie większa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek niż u osób z łagodną niewydolnością nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej eliminacji MPAG. Do tej pory nie przeprowadzono

badani dotyczących wpływu podawania wielokrotnych dawek mofetylu mykofenolanu pacjentom z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej:

U pacjentów, u których wystąpiło opóźnienie podjęcia czynności przez przeszczepioną nerkę, średnia wartość AUC dla MPA (0-12 h) była porównywalna z wartością obserwowaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC dla MPAG (0-12h) była u nich 2-3 razy większa niż u pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę nie było opóźnione. Możliwe jest wystąpienie przejściowego zwiększenia wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mofetylu mykofenolanu.

Zaburzenia czynności wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu wątroby nie miało znaczącego wpływu na proces wątrobowego przekształcania MPA w glukuronid. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak, choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może mieć odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat):

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki, którym podawano doustnie 600 mg/m² mofetylu mykofenolanu dwa razy na dobę. Po podaniu takiej dawki osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którym podawano mofetylu mykofenolan w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były zbliżone we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat):

Nie dokonano formalnej oceny farmakokinetyki mofetylu mykofenolanu u osób w wieku podeszłym.

Doustne środki antykoncepcyjne:

Farmakokinetyka doustnych środków antykoncepcyjnych pozostaje nie zmieniona przez jednoczesne podawanie mofetylu mykofenolanu (patrz punkt 4.5). Badanie, w którym podawano mofetylu mykofenolan (1 g dwa razy na dobę) jednocześnie z doustnym złożonym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg) 18 kobietom nie poddanym zabiegowi przeszczepienia (nie otrzymującym innych leków immunosupresyjnych) przez kolejne 3 cykle menstruacyjne, nie wykazało istotnego klinicznie wpływu mofetylu mykofenolanu na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Stężenia hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) i progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W modelach doświadczalnych mofetylu mykofenolan nie wykazywał działania rakotwórczego. Największa dawka objęta badaniami rakotwórczości u zwierząt wywoływała ogólną ekspozycję na lek (AUC lub C_{max}) 2-3 razy większą niż wartość obserwowana u pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki klinicznej 2 g na dobę oraz od 1,3 - 2 razy większą od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki klinicznej 3 g na dobę.

Dwa testy genotoksyczności (przeprowadzone w warunkach *in vitro* na komórkach chłoniaka mysiego oraz w warunkach *in vivo* - test mikrojąderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mofetylu mykofenolanu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mofetylu mykofenolanu, tj. z hamowania syntezy nukleotydów w komórkach wrażliwych. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

Mofetylu mykofenolan nie wykazał wpływu na płodność samców u szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg mc./dobę. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2 – 3 krotnie większa niż ekspozycja w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3 - 2 krotnie większa niż ekspozycja, w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg mc. na dobę powodowało wady wrodzone w pierwszym pokoleniu potomstwa (w tym wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę wartości ekspozycji po podaniu w zalecanej klinicznej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej wartości ekspozycji po podaniu w zalecanej klinicznej dawce 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie obserwowano wpływu na płodność oraz parametry rozrodczości matek ani osobników z następnych pokoleń.

W badaniach nad teratogennością u szczurów i królików obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po dawce 6 mg/kg mc. na dobę (w tym wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie), a u królików po dawce 90 mg/kg mc. na dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek, takie jak nieprawidłowe położenie serca czy nerek oraz przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku występowania działania toksycznego u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek była w przybliżeniu równa lub nieznacznie mniejsza od połowy wartości ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz była w przybliżeniu równa 0,3 wartości ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

Patrz punkt 4.6

Badania nad toksycznością mofetylu mykofenolanu na szczurach, myszach, psach i małpach wykazały, że w pierwszej kolejności uszkodzeniu ulegały układ krwiotwórczy i układ limfatyczny. Działania te występowały przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanych dawek leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek będące skutkiem odwodnienia obserwowano też u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Niekliniczny profil toksyczności mofetylu mykofenolanu uzyskany w badaniach na zwierzętach wydaje się być zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u ludzi, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (PH 101)
Hydroksypropyloceluloza
Powidon (K-90)
Kroscarmeloza sodowa
Talk
Magnezu stearynian

Skład kapsułki:

Korpus:
Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Wieczko:
Tytanu dwutlenek (E171)
sodu laurylosiarczan
Indygotyna (E 132)
Żelatyna

Tusz : szelak, żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

21 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 100 kapsułek (10 blisterów po 10 sztuk).
Opakowanie zawiera 300 kapsułek (30 blisterów po 10 sztuk).
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mofetylu mykofenolanu u szczurów i królików, kapsułki Limfocept nie powinny być otwierane ani rozgniatane.
Należy unikać wdychania oraz bezpośredniego kontaktu proszku zawartego w kapsułkach Limfocept ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeżeli kontakt nastąpi, skórę należy dokładnie umyć mydłem i wodą a oczy przemyć zwykłą wodą.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapeszt
Węgry

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO