

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Limfocept, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu (*Mycophenolas mofetil*)
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Purpurowa, w kształcie kapsułki, dwustronnie wypukła, powlekana, z oznaczeniem "AHI" wytłoczonym po jednej stronie i "500" po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Mykofenolan mofetylu jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u pacjentów, którzy otrzymali alogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie mykofenolanem mofetylu powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez odpowiednio wykwalifikowanych specjalistów w dziedzinie transplantologii.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki:

Dorośli: Doustne podawanie mykofenolanu mofetylu powinno być rozpoczęte w ciągu 72 godzin po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 18 lat): Zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² podawana doustnie dwa razy na dobę (maksymalna dawka dobową wynosi 2 g). Tabletki Limfocept 500 mg w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g) mogą być przepisane tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1,5 m². Z uwagi na to, że w tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstotliwością (patrz punkt 4.8), konieczne może się okazać czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku. Należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

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

Stosowanie po przeszczepieniu serca:

Dorośli: Doustne podawanie mykofenolanu mofetylu 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: Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby:

Dorośli: Limfocept należy podawać dożylnie w ciągu pierwszych 4 dni po przeszczepieniu wątroby, podczas gdy doustne podawanie mykofenolanu mofetylu 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: Brak jest dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat): Zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby jest również odpowiednia dla pacjentów w wieku podeszłym.

Stosowanie w niewydolności nerek: U pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (prędkość przesączania kłębuszkowe $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), poza okresem bezpośrednio następującym po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g stosowanej 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, u których występuje ciężkie uszkodzenie miększu wątroby. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miększu wątroby.

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

4.3 Przeciwwskazania

Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości na mykofenolan mofetylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 4.8). Dlatego, stosowanie mykofenolanu mofetylu jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którykolwiek z pozostałych składników.

Stosowanie mykofenolanu mofetylu 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 produktem leczniczym, obejmującej mykofenolan mofetylu, narażeni są na podwyższone ryzyko rozwoju

chłoniaków i innych nowotworów, w szczególności skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i okresem trwania immunosupresji niż z podawaniem jakiegokolwiek konkretnego leku. Głównym zaleceniem, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i UV przez stosowanie odpowiedniej odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy poinstruować o konieczności niezwłocznego zgłoszenia wszelkich objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub jakichkolwiek innych objawów upośledzenia czynności szpiku.

Nadmierne zahamowanie czynności układu odpornościowego zwiększa podatność na zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne, które mogą prowadzić do zgonu lub posocznicy (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), niekiedy kończącej się zgonem, u pacjentów leczonych produktem Limfocept. W zgłoszonych przypadkach występowały zasadniczo czynniki ryzyka dla PML, w tym leczenie immunosupresyjne i upośledzenie funkcji immunologicznych. U pacjentów z obniżoną odpornością, u których występują objawy neurologiczne, lekarze powinni uwzględnić PML w diagnostyce różnicowej oraz rozważyć skierowanie ich na odpowiednie badania i neurologiczne leczenie specjalistyczne.

Należy rozważyć zmniejszenie łącznej immunosupresji u pacjentów, u których wystąpiła PML. Jednakże, u biorców przeszczepów zmniejszona immunosupresja może stanowić ryzyko dla przeszczepionego narządu.

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu, leków towarzyszących, zakażeniami wirusowymi lub może być wynikiem kombinacji tych czynników. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu należy wykonywać pełne badanie morfologii krwi raz w tygodniu w ciągu pierwszego miesiąca, dwa razy na miesiąc w drugim i trzecim miesiącu leczenia, po czym raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W przypadku wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), właściwe może okazać się przerwanie bądź odstawienie mykofenolanu mofetylu.

Pacjentów należy poinformować o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu. 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 mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym nieczęstych przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, u pacjentów z czynną, poważną chorobą przewodu pokarmowego, mykofenolan mofetylu należy stosować z ostrożnością.

Mykofenolan mofetylu jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy unikać jego stosowania u pacjentów z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksyantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmüllera.

Stosowanie mykofenolanu mofetylu podczas ciąży wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania wad wrodzonych. Zaleca się, by nie rozpoczynać leczenia mykofenolanem mofetylu do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.6).

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

Ze względu na znamienne zmniejszenie wartości AUC dla MPA pod wpływem cholestyraminy, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z produktami leczniczymi, które wpływają na krążenie wrotne wątroby, gdyż istnieje potencjalne ryzyko zmniejszenia skuteczności działania mykofenolanu mofetylu.

Dotychczas nie określono stosunku ryzyka do korzyści stosowania mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu 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 mykofenolanu mofetylu z acyklowirem obserwowano większe stężenie acyklowiru w osoczu w porównaniu z podawaniem acyklowiru w monoterapii. Zmiany w farmakokinetyce (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 potencjalne niebezpieczeństwo konkurencji o sekrecję cewkową między mykofenolanem mofetylu i acyklowirem, jak i jego prekursorami, np. walacyklowirem, wskutek czego może nastąpić dalsze zwiększenie stężenia obu substancji.

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

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

Produkty lecznicze wpływające na krążenie wrotne wątroby: należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych, które wpływają na krążenie wrotne wątroby, z uwagi na potencjalne ryzyko zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie ma wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA).

Tymczasem w przypadku zaprzestania jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC dla MPA o około 30%.

Gancyklowir: w oparciu o wyniki badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu i dożylnego podawania gancyklowiru oraz znany wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (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 dlatego nie jest konieczna zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U pacjentów z niewydolnością nerek przyjmujących mykofenolan mofetylu jednocześnie z gancyklowirem lub jego prekursorami, np. walgancyklowirem, należy dokładnie stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjentów uważnie monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne: Podawanie mykofenolanu mofetylu jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wywiera wpływu na ich farmakokinetykę oraz farmakodynamikę (patrz punkt 5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nie przyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny prowadziło do zmniejszenia ekspozycji (AUC₀₋₁₂) na MPA o 18% do 70%. Zaleca się monitorowanie ekspozycji na MPA i odpowiednie dostosowanie dawki

mykofenolanu mofetylu, w celu utrzymania klinicznej skuteczności, gdy równocześnie podaje się ryfampicynę.

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

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

Trimetoprim i (lub) sulfametoksazol: nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

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

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

Inne interakcje: Jednoczesne podawanie probenecydu z mykofenolanem mofetylu u małp powoduje trzykrotne zwiększenie wartości AUC dla MPAG w osoczu. W ten sposób inne leki wydzielane drogą sekrecji cewkowej mogą konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może skutkować zwiększeniem stężenia MPAG w osoczu lub stężenia drugiego leku podlegającego sekrecji cewkowej.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Zaleca się, by nie rozpoczynać leczenia mykofenolanem mofetylu do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w jego trakcie i przez sześć tygodni po jego zakończeniu należy stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.5). Pacjentki należy poinstruować o konieczności zgłoszenia się do lekarza niezwłocznie po zauważeniu objawów ciąży.

Stosowanie mykofenolanu mofetylu nie jest wskazane w czasie ciąży i powinno zostać ograniczone do przypadków, kiedy żaden inny sposób leczenia nie jest możliwy. Mykofenolan mofetylu może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści ze stosowania leku przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania mykofenolanu mofetylu u kobiet w ciąży. U dzieci pacjentek przyjmujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w trakcie ciąży, zgłaszano natomiast przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym wady rozwojowe uszu, np. nieprawidłowo uformowane ucho zewnętrzne i (lub) środkowe lub jego brak. Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek przyjmujących mykofenolan mofetylu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Wykazano, że mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka karmiących samic szczurów. Nie wiadomo, czy lek jest wydzielany do mleka ludzkiego. Z uwagi na możliwość wywołania poważnych działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią, jego stosowanie jest przeciwwskazane u kobiet karmiących (patrz punkt 4.3).

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu 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 obejmują niepożądane reakcje na lek stwierdzone w badaniach klinicznych:

Do najważniejszych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty. Dowiedziono też występowania niektórych zakażeń z większą częstością (patrz punkt 4.4).

Nowotwory:

Pacjenci, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej produktów leczniczych, w tym mykofenolan mofetylu, narażeni są na podwyższone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, w szczególności 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 mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi wystąpiła choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak. Rak skóry inny niż czerniak wystąpił u 3,6% pacjentów, a inne nowotwory u 1,1 % pacjentów. Trzyletnie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazały żadnych nieoczekiwanych zmian w częstości zachorowań na nowotwory w stosunku do wyników badań jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby pozostawali pod obserwacją, przez co najmniej rok, lecz nie dłużej niż trzy lata.

Zakażenia oportunistyczne:

U wszystkich pacjentów po przeszczepieniu występuje zwiększone ryzyko wystąpienia 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, którzy przyjmowali mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, a którzy pozostawali pod obserwacją, przez co najmniej rok, najczęściej występujące zakażenia oportunistyczne to zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremię i objawowe zakażenie wirusem CMV rozpoznano u 13,5% pacjentów.

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

W badaniu klinicznym z udziałem 92 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano mykofenolan mofetylu doustnie w dawce 600 mg/m² dwa razy na dobę, rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych były zasadniczo podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano 1 g mykofenolanu mofetylu 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 podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na skutek immunosupresji. Pacjenci w podeszłym wieku, którym podawano mykofenolan mofetylu jako część skojarzonego schematu, immunosupresji, mogą być narażeni na podwyższone ryzyko pewnych zakażeń (w tym 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 przyjmowaniem mykofenolanu mofetylu, rozpoznane u $\geq 1/10$ lub u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

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

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane wymieniono w zależności od częstości ich występowania i uporządkowano według następującej klasyfikacji: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów		Działania niepożądane spowodowane lekiem
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 krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkalemia, hipokalemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, anoreksja
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, zaburzenia myślenia, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
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 wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczka, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia układu mięśniowo - szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych	Bardzo często	-
	Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania	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

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

Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano następujące działania niepożądane:

Typy działań niepożądanych zgłoszone u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu 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 zakażenia stanowiące zagrożenie życia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakaźne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe bakterie *Mycobacterium*. Zgłaszano przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), niekiedy kończącej się zgonem, u pacjentów leczonych produktem Limfocept. W zgłoszonych przypadkach występowały zasadniczo czynniki ryzyka dla PML, w tym leczenie immunosupresyjne i upośledzenie funkcji immunologicznych. Doniesiono o przypadkach występowania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii; dlatego też zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu 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

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu preparatu do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W wielu z tych przypadków nie doniesiono o działaniach niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie działań niepożądanych, działania te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może prowadzić do nadmiernego hamowania czynności układu immunologicznego oraz zwiększenia wrażliwości na zakażenia i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia neutropenii, należy przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać możliwości usunięcia klinicznego znacznych ilości MPA i MPAG za pomocą hemodializy. Leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, mogą usunąć MPA przez zmniejszanie krążenia wrotnego wątroby leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne Kod ATC: L04AA06

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem 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, że proliferacja limfocytów T i B jest krytycznie uzależniona od syntezy *de novo* puryn,

podczas gdy inne rodzaje komórek mogą wykorzystywać szlaki rezerwowe, cytostatyczne działanie MPA na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mykofenolan mofetylu podany doustnie podlega szybkiemu, znacznemu wchłanianiu i jest całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepu nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność mykofenolanu mofetylu podanego doustnie, określona na podstawie wartości AUC dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wywiera wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu 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 pomiar stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu nie jest możliwy. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

W wyniku krążenia wrotnego wątroby, 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 wrotnego wątroby.

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 mykofenolanu mofetylu znakowanego izotopem promieniotwórczym powodowało 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 średnią wartość AUC dla MPA jest niższa o około 30 %, a wartość C_{max} o około 40 % mniejsza w porównaniu z późnym okresem po przeszczepieniu (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Niewydolność nerek:

W badaniu dotyczącym 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 średnia wartość obserwowana 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 badań dotyczących wpływu podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu 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 czynności przeszczepionej nerki, średnia wartość AUC dla MPA (0-12 h) była porównywalna z wartością obserwowaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia wartość AUC dla MPAG (0-12h) w osoczu 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 MPA w osoczu u pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu.

Zaburzenia wątroby:

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miąższu 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 mykofenolanu mofetylu dwa razy na dobę. Po podaniu takiej dawki osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którym podawano mykofenolan mofetylu 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):

Do tej pory nie dokonano formalnej oceny farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu u osób w wieku podeszłym.

Doustne środki antykoncepcyjne:

Podawanie mykofenolanu mofetylu jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wywiera wpływu na ich farmakokinetykę (patrz punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym podawano mykofenolan mofetylu (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. Badanie to nie wykazało istotnego klinicznie wpływu mykofenolanu mofetylu na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne. Poziomy LH, FSH i progesteronu w surowicy nie uległy znacznym zmianom.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W modelach doświadczalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Największa dawka objęta badaniami rakotwórczości u zwierząt wywoływała ogólną ekspozycję na lek (AUC lub C_{max}) 2-3 krotnie wyższą niż wartość obserwowana u pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki klinicznej 2 g na dobę oraz od 1,3 - 2 krotnie wyższą 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 myszy oraz w warunkach *in vivo* - test mikrojaderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały potencjalną zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą wynikać z farmakodynamicznego działania mykofenolanu mofetylu, tj. z hamowania syntezy nukleotydów w komórkach wrażliwych. Inne testy przeprowadzone w warunkach *in vitro* mające na celu wykrycie mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców u szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg m.c./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 szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg m.c. na dobę-1 wywoływało wady rozwojowe w pierwszym pokoleniu potomstwa (w tym wrodzony braku oczu, wrodzony braku żuchwy oraz wodogłowie) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki była równa około połowie wartości ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej wartości ekspozycji po podaniu

dawki wynoszącej 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 resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po dawce 6 mg/kg m.c. na dobę (w tym wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie), a u królików po dawce 90 mg/kg m.c. 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 mykofenolanu mofetylu u szczurów, mysz, psów i małp 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. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanych dawek leku. Działania niepożądane 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). Profil toksyczności mykofenolanu mofetylu uzyskany w badaniach na zwierzętach wydaje się być zgodny z profilem działań niepożądanych rozpoznanych w badaniach klinicznych na ludziach, które obecnie dostarczają bardziej wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

Skład otoczki (Opadry Purple 03B50110):
Hypromeloza 6 cPs
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Indygotyna (E132)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Limfocept, 500 mg, tabletki powlekane: 1 opakowanie zawiera 50 tabletek (5 blistrów po 10 sztuk).

1 opakowanie zawiera 150 tabletek (15 blistrów po 10 sztuk). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, Limfocept, 500 mg, tabletki powlekane nie powinny być otwierane ani rozgniatane.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Service-Pharma Sp. z o.o.
ul. Szyszkowa 58
02-285 Warszawa
Polska

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

16224

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

09.12.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.07.2011