

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu (*Mycophenolas mofetil*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Obustronnie wypukła tabletka powlekana w kolorze lawendy, gładka po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w zapobieganiu ostremu odrzucaniu przeszczepu u biorców allogenicznych przeszczepów nerki, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy transplantologów z odpowiednim doświadczeniem klinicznym.

Dawkowanie

Stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Dorośli

Doustne podawanie produktu Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawany 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 pc. podawana doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). Produkt Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane należy przepisywać wyłącznie pacjentom o powierzchni ciała większej niż 1,5 m², w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Ponieważ niektóre reakcje niepożądane występują częściej w tej grupie wiekowej niż u dorosłych (patrz punkt 4.8), może być konieczne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu. W takich sytuacjach należy brać pod uwagę istotne czynniki kliniczne, w tym nasilenie reakcji.

Dzieci (<2 lat)

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia u dzieci w wieku poniżej 2 lat są ograniczone. Dane te są niewystarczające do określenia zalecanego dawkowania i dlatego stosowanie leku w tej grupie wiekowej nie jest zalecane.

Stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu serca

Dorośli

Doustne podawanie produktu Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane należy rozpocząć w ciągu 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca.

Stosowanie u pacjentów po przeszczepieniu wątroby

Dorośli

Dożylne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć w ciągu pierwszych 4 dni po przeszczepieniu wątroby, a podawanie doustne należy rozpocząć tak szybko, jak tylko to może być tolerowane. Zalecana dawka doustna u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących dzieci i młodzieży po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów po przeszczepieniu nerki, z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe $<25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), należy unikać dawek większych niż 1 g dwa razy na dobę (z wyjątkiem okresu bezpośrednio po transplantacji). Pacjentów tych należy także uważnie obserwować.

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów, u których występuje opóźnienie podjęcia czynności przez przeszczepioną nerkę w okresie pooperacyjnym (patrz punkt 5.2).

Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim śródmiąższowym uszkodzeniem wątroby. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem wątroby.

Leczenie podczas epizodów odrzucania przeszczepu

Kwas mykofenolowy (MPA) jest czynnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane. Nie ma także podstaw do zmiany jego dawkowania po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Sposób stosowania

Podanie doustne.

Środki ostrożności, jakie należy podjąć przed przygotowaniem do podania lub podaniem produktu

lecniczego

Ze względu na to, że u szczurów i królików wykazano teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu, tabletek produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane nie należy kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

- Mykofenolanu mofetylu nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano reakcje nadwrażliwości na mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.8).
- Mykofenolanu mofetylu nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.6).
- W celu wykluczenia ryzyka niezamierzonego stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży, leczenia mykofenolanem mofetylu nie należy rozpoczynać kobiet w wieku rozrodczym przed otrzymaniem ujemnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.6).
- Mykofenolanu mofetylu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie jest możliwy inny rodzaj terapii w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu (patrz punkt 4.6).
- Mykofenolanu mofetylu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko to wydaje się być związane raczej z intensywnością i czasem trwania immunosupresji niż ze stosowaniem określonego leku. Ogólną zasadą w celu zminimalizowania ryzyka rozwoju raka skóry jest ograniczenie ekspozycji na światło słoneczne i promieniowanie UV przez używanie odzieży ochronnej i stosowanie kremu z filtrem przeciwsłonecznym o dużym współczynniku ochrony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także mykofenolanem mofetylu, istnieje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz posocznicy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują reaktywację latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z wirusem BK, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zakończonych zgonem stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne.

Istnieją doniesienia o hipogammaglobulinemii z nawracającymi zakażeniami u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych wypadkach zmiana mykofenolanu mofetylu na inny lek immunosupresyjny powodowała powrót stężenia IgG w surowicy do normy. U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu, u których występują nawracające zakażenia, należy oznaczyć stężenie immunoglobulin w surowicy. W przypadkach utrzymującej się, istotnej klinicznie hipogammaglobulinemii należy podjąć odpowiednie działania kliniczne, biorąc pod uwagę silne działanie cytostatyczne kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.

Istnieją doniesienia o występowaniu rozstrzenia oskrzeli u dorosłych i dzieci otrzymujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zmiana mykofenolanu mofetylu na inny lek immunosupresyjny spowodowała poprawę funkcji układu oddechowego. Ryzyko rozstrzenia oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub z bezpośrednim działaniem na płuca. Odnotowano również pojedyncze

przypadki śródmiąższowej choroby płuc i włóknienia płuc, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się kontrolowanie stanu pacjentów, u których rozwijają się uporczywe objawy płucne, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ immunologiczny

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować, czy nie występuje u nich neutropenia, która może być związana z działaniem samego mykofenolanu, z leczeniem skojarzonym, z zakażeniami wirusowymi lub współistnieniem tych czynników. U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu pełne badanie morfologiczne krwi należy wykonywać w pierwszym miesiącu leczenia raz w tygodniu, dwa razy w miesiącu w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie raz w miesiącu aż do końca pierwszego roku leczenia. Jeśli wystąpi neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilów $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), właściwe może być przerwanie lub zakończenie leczenia mykofenolanem mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie jest znany mechanizm, w którym mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia mykofenolanem mofetylu może spowodować ustąpienie PRCA. Zmiany w leczeniu mykofenolanem mofetylu można wprowadzać tylko dokładnie obserwując biorców przeszczepu, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy zakażenia, niespodziewane powstawanie siniaków, krwawienie lub jakiegokolwiek inne objawy zahamowania czynności szpiku kostnego.

Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia mykofenolanem mofetylu szczepienia mogą być mniej skuteczne i należy unikać stosowania szczepionek żywych atenuowanych (patrz punkt 4.5). Szczepienia przeciw grypie mogą być korzystne. Lekarz powinien zapoznać się z krajowymi wytycznymi dotyczącymi szczepień przeciw grypie.

Przewód pokarmowy

Ponieważ stosowanie mykofenolanu mofetylu wiązało się ze zwiększoną częstością działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzenia, krwawienia i perforacji, lek należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną, nasiloną chorobą przewodu pokarmowego.

Mykofenolan mofetylu jest inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy więc unikać jego stosowania u pacjentów z rzadkim, wrodzonym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HGPRT), takim jak w zespole Lescha-Nyhana i Kelleya-Seegmillera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność podczas zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny wpływający na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny na inne leki pozbawione tego wpływu (takie jak syrolimus, belatacept) lub odwrotnie, gdyż może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze z innych grup, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. kolestyramina) należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie MPA w osoczu oraz skuteczność mykofenolanu mofetylu (patrz także punkt 4.5).

Nie należy podawać mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż takie skojarzone podawanie nie było badane.

Wobec istotnego zmniejszenia wartości AUC dla MPA pod wpływem kolestyraminy, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i produktów leczniczych, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe z powodu możliwości zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Nie ustalono stosunku ryzyka do korzyści z leczenia skojarzonego mykofenolanem mofetylu i z takrolimusem lub syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku może być większe niż u osób młodszych ryzyko działań niepożądanych, takich jak pewne zakażenia (w tym narządowa postać zakażenia wirusem CMV), krwawienie z przewodu pokarmowego i obrzęk płuc (patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne

Mykofenolan ma silne działanie teratogenne u ludzi. Narażenie na mykofenolan mofetylu w okresie ciąży wywoływało samoistne poronienia (częstość 45-49%) i wady wrodzone (szacowana częstość 23-27%). Z tego względu jego stosowanie w okresie ciąży jest przeciwwskazane, chyba że nie ma innej odpowiedniej terapii zapobiegającej odrzuceniu przeszczepionego narządu. Pacjentki i pacjentów w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku i konieczności postępowania zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (tj. metody zapobiegania ciąży, testy ciążowe) przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanu mofetylem, w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Lekarze powinni upewnić się, że kobiety i mężczyźni otrzymujący mykofenolan mofetyl rozumieją ryzyko szkodliwego działania leku na dziecko, konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji i niezwłocznego konsultowania się z lekarzem w sytuacji, gdy zaistniała możliwość ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na możliwość genotoksycznego i teratogennego działania mykofenolanu mofetylu, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować jednocześnie dwie wiarygodne metody przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez sześć tygodni po zakończeniu leczenia, chyba że metodą antykoncepcyjną z wyboru jest abstynencja seksualna (patrz punkt 4.5).

Seksualnie aktywnym mężczyznom zaleca się stosowanie prezerwatyw podczas leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu. Dotyczy to zarówno mężczyzn całkowicie płodnych, jak i mężczyzn po wazektomii, gdyż ryzyko związane z przeniesieniem nasienia odnosi się również do nich. Ponadto partnerkom pacjentów leczonych mykofenolanu mofetylem zaleca się stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji podczas terapii i przez co najmniej 90 dni po przyjęciu przez pacjenta ostatniej dawki produktu Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane.

Materiały edukacyjne

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia narażenia płodu na działanie mykofenolanu mofetylu i dostarczenia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania, podmiot odpowiedzialny udostępni fachowym pracownikom służby zdrowia materiały edukacyjne. Mają one na celu podkreślenie ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu mofetylu, dostarczenie informacji o antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przedstawić kobietom w wieku rozrodczym i, jeśli to wskazane, mężczyznom pełną informację o ryzyku działania teratogennego i metodach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie leczenia lub przez co najmniej 6 tygodni po odstawieniu mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia w trakcie leczenia lub przez 90 dni po odstawieniu mykofenolanu mofetylu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir

Podczas podawania mykofenolanu mofetylu razem z acyklowirem obserwowano większe stężenia acyklowiru w osoczu niż wtedy, gdy podawano sam acyklowir. Zmiany farmakokinetyki MPAG (zwiększenie o 8% stężenia MPAG - fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie są uważane za klinicznie istotne. Ponieważ w przypadku zaburzeń czynności nerek stężenia MPAG, podobnie jak stężenia acyklowiru w osoczu, zwiększają się, mykofenolan mofetylu i acyklowir (lub jego prolek, np. walacyklowir) mogą konkurować o wydzielanie kanalikowe i wystąpić może dalsze zwiększenie

stężenia obu substancji.

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku i inhibitory pompy protonowej

Podczas jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków zobojętniających (takich jak wodorotlenki magnezu i glinu) oraz inhibitorów pompy protonowej (w tym lanzoprazolu i pantoprazolu) obserwowano zmniejszenie ekspozycji na kwas mykofenolowy (MPA). Odsetek odrzuceń przeszczepu lub utraty przeszczepu nie różnił się znacząco u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Wyniki te można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające, gdyż redukcja ekspozycji po jednoczesnym podaniu mykofenolanu mofetylu z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsza niż po podaniu mykofenolanu mofetylu z inhibitorami pompy protonowej.

Kolestyramina

Po podaniu pojedynczej dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, którzy wcześniej otrzymywali kolestyraminę w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, następowało zmniejszenie o 40% wartości AUC dla MPA (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania obu leków ze względu na możliwość zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Produkty lecznicze wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych wpływających na krążenie jelitowo-wątrobowe ze względu na możliwość zmniejszenia przez nie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A

Mykofenolan mofetylu nie wpływa na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną należy spodziewać się zwiększenia o około 30% wartości AUC dla MPA. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co powoduje zmniejszenie o 30-50% ekspozycji na MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych mykofenolanu mofetylem i CsA, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi syrolimus lub belatacept i podobne dawki mykofenolanu mofetylu (patrz także punkt 4.4). I odwrotnie, zmian ekspozycji na MPA należy spodziewać się po zmianie CsA na inny lek immunosupresyjny, który nie wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA.

Telmisartan

Jednoczesne stosowanie telmisartanu i mykofenolanu mofetylu powodowało zmniejszenie stężenia MPA o około 30%. Telmisartan zmienia eliminację MPA przez zwiększenie ekspresji PPAR gamma (receptory aktywowane przez proliferatory peroksisomów, *ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), co z kolei zwiększa ekspresję i aktywność UGT1A9. Podczas porównania odsetka odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu lub profilu działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu jednocześnie z telmisartanem lub bez telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetycznej interakcji lekowej.

Gancyklowir

Na podstawie wyników badania, w którym doustnie podawano zalecane pojedyncze dawki mykofenolanu i dożylnie gancyklowir oraz znanego wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, przewiduje się, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących o wydzielanie w kanalikach nerkowych) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru. Nie należy oczekiwać istotnych zmian farmakokinetyki MPA i nie jest wymagane dostosowanie dawki mykofenolanu mofetylu. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir (lub jego proleki, np. walgancyklowir), należy ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania i dokładnie monitorować stan pacjentów.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu nie wpływało na farmakokinetykę i farmakodynamikę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 5.2).

Ryfampicyna

U pacjentów, którzy nie przyjmują cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszenie o 18% do 70% ekspozycji (AUC_{0-12h}) na MPA. Podczas jednoczesnego podawania ryfampicyny należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę mykofenolanu mofetylu w celu utrzymania skuteczności klinicznej.

Sewelamer

Podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12h} dla MPA o, odpowiednio, 30% i 25%, które nie miało żadnych następstw klinicznych (np. odrzucania przeszczepu). Mimo to zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu co najmniej jedną godzinę przed lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Trimetoprym/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacyna i metronidazol

U zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji podczas jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu z norfloksacyną lub z metronidazolem. Jednak skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Cyprofloksacyna i amoksycylina z kwasem klawulanowym

Obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się w miarę trwania antybiotykoterapii i ustępował w ciągu kilku dni po jej zakończeniu. Zmiany stężenia minimalnego nie muszą dokładnie odpowiadać zmianom w całkowitej ekspozycji na MPA. Dlatego zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Takrolimus

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie mykofenolanu mofetylu i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} dla MPA, czynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zmieniały się znacząco przez jednoczesne podanie takrolimusu. W przeciwieństwie do tego stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20% po wielokrotnym podaniu dawek mykofenolanu mofetylu (1,5 g dwa razy na dobę) pacjentom po przeszczepieniu wątroby otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki wydaje się, że mykofenolan mofetylu nie wpływa na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Inne interakcje

Jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu małpom zwiększa 3-krotnie wartość AUC dla MPAG w osoczu. Inne substancje, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu w kanalikach nerkowych, mogą konkurować z MPAG i zwiększać w ten sposób stężenia MPAG w osoczu lub stężenia innej substancji podlegającej wydzielaniu kanalikowemu.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje

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

Populacja pediatryczna

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Cięża i laktacja

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Stosowanie mykofenolanu mofetylu jest przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują bardzo skutecznej antykoncepcji.

Ze względu na możliwość genotoksycznego i teratogennego działania mykofenolanu mofetylu, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować jednocześnie dwie wiarygodne metody przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez sześć tygodni po zakończeniu leczenia, chyba że metodą antykoncepcyjną z wyboru jest abstynencja seksualna (patrz punkt 4.5).

Seksualnie aktywnym mężczyznom zaleca się stosowanie prezerwatyw podczas leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu. Dotyczy to zarówno mężczyzn całkowicie płodnych, jak i mężczyzn po wazektomii, gdyż ryzyko związane z przeniesieniem nasienia odnosi się również do nich. Ponadto partnerkom pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylem zaleca się stosowanie wysoce skutecznej antykoncepcji podczas terapii i przez co najmniej 90 dni po przyjęciu przez pacjenta ostatniej dawki produktu Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane.

Ciąża

Stosowanie mykofenolanu mofetylu podczas ciąży jest przeciwwskazane, chyba że nie jest możliwy inny rodzaj terapii w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu. Leczenia mykofenolanem mofetylu nie należy rozpoczynać przed otrzymaniem ujemnego wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć ryzyko niezamierzonego stosowania w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym trzeba uprzedzić o zwiększonym ryzyku poronienia i wystąpienia wad wrodzonych na początku leczenia i udzielić im porady dotyczącej zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy w celu wykluczenia ciąży i niezamierzonego narażenia zarodka na działanie mykofenolanu. Zaleca się wykonanie dwóch testów ciążowych z surowicy lub moczu, o czułości co najmniej 25 mJ.m./ml, przy czym drugi test należy wykonać po 8-10 dniach od pierwszego testu i bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia. Testy ciążowe należy powtarzać w zależności od potrzeb (np. po każdej zgłoszonej przerwie w stosowaniu antykoncepcji). Wyniki każdego testu należy omówić z pacjentką. Pacjentki należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi zajścia w ciążę.

Mykofenolan ma silne działanie teratogenne u ludzi i stosowany w czasie ciąży zwiększa ryzyko samoistnych poronień i wystąpienia wad rozwojowych.

- Samoistne poronienia zgłaszano u 45 do 49% kobiet leczonych mykofenolanem mofetylem w porównaniu z 12 do 33% biorców narządów leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi.
- Jak wskazują doniesienia literaturowe, wady rozwojowe dotyczą 23 do 27% żywych urodzeń w przypadku stosowania mykofenolanu mofetylu w czasie ciąży (w porównaniu z 2 do 3% żywych urodzeń w populacji ogólnej i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządu leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi).

Wady rozwojowe, w tym zespoły wad wrodzonych, obserwowano w okresie po wprowadzeniu mykofenolanu mofetylu do obrotu u dzieci matek otrzymujących w czasie ciąży mykofenolan mofetyl razem z innymi lekami immunosupresyjnymi. Najczęściej zgłaszano:

- wady rozwojowe uszu (np. nieprawidłowo wykształcone ucho zewnętrzne i (lub) środkowe lub jego brak), brak przewodów słuchowych;
- wrodzona choroba serca, taka jak defekty przegrody przedsionków i komór;
- malformacje twarzy, takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, mikrognacja i hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości dotyczące oczu (np. rozszczep różnych struktur anatomicznych oka);
- wady rozwojowe palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady rozwojowe przełykowo-tchawicze (np. atrezja przełyku);

- wady rozwojowe układu nerwowego (np. rozszczep kręgosłupa);
- nieprawidłowości w obrębie nerek.

Ponadto notowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małowocze
- wrodzona torbiel spłotu naczyniowego mózgu
- agenezja przegrody przezroczystej
- agenezja nerwu węchowego

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Wykazano, że mykofenolan mofetylu przenika do mleka samic szczura w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy substancja czynna przenika do mleka kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia u niemowląt karmionych piersią ciężkich działań niepożądanych, stosowanie mykofenolanu mofetylu u kobiet karmiących piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Profil farmakodynamiczny i zgłaszane działania niepożądane wskazują, że wpływ taki jest mało prawdopodobny.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom opisywanym w badaniach klinicznych

Do najważniejszych reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty. Stwierdzono również większą częstość niektórych rodzajów zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, występuje zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniaki występowały u 0,6% pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki (dane dla dawki 2 g), serca lub wątroby, prowadzonych przez okres przynajmniej 1 roku. Raki skóry (z wyłączeniem czerniaka) występowały u 3,6% pacjentów, a inne rodzaje nowotworów złośliwych u 1,1% pacjentów. Dane dotyczące bezpieczeństwa, uzyskane podczas 3-letniego okresu obserwacji u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca, nie wykazały nieoczekiwanych zmian częstości nowotworów złośliwych w porównaniu z danymi z obserwacji jednorocznej. Okres obserwacji pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosił co najmniej 1 rok, ale mniej niż 3 lata.

Zakażenia oportunistyczne

U wszystkich pacjentów po zabiegach przeszczepienia występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych, które zwiększa się wraz ze zwiększeniem całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych zakażeń oportunistycznych u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) z innymi lekami immunosupresyjnymi w kontrolowanych, trwających co najmniej 1 rok badaniach klinicznych z udziałem pacjentów po przeszczepieniu nerki (dane dla dawki 2 g), serca lub wątroby, należały zakażenia drożdżakowe błon śluzowych i skóry, objawowe zakażenie i (lub) wiremia CMV i zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Objawowe zakażenie i (lub) wiremia CMV wystąpiły u 13,5% pacjentów.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z udziałem 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którzy otrzymywali doustnie mykofenolan mofetylu w dawce 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę, rodzaj i częstość działań niepożądanych w zasadzie były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów, otrzymujących 1 g mykofenolanu mofetylu dwa razy na dobę. Jednak następujące działania niepożądane związane z leczeniem występowały częściej u dzieci i młodzieży (zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 6 lat) niż u dorosłych: biegunka, posocznica, leukopenia, niedokrwistość i zakażenie.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) ryzyko reakcji niepożądanych z powodu immunosupresji jest zazwyczaj większe. Pacjenci w podeszłym wieku otrzymujący mykofenolan mofetylu, który stanowi składową złożonego schematu immunosupresyjnego, mogą być narażeni na większe niż osoby młodsze ryzyko niektórych zakażeń (w tym inwazyjnej, narządowej postaci zakażenia wirusem cytomegalii), krwawienia z przewodu pokarmowego i obrzęku płuc.

Inne działania niepożądane

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku przyczynowym z zastosowaniem mykofenolanu mofetylu, notowane u $\geq 1/10$ i u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów otrzymujących ten lek po przeszczepieniu nerki (dane dla dawki 2 g), serca lub wątroby w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Działania niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z zastosowaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami, w badaniach klinicznych.

W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością, stosując następujące definicje:

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (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 leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Posocznica, drożdżycza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenia przewodu pokarmowego, zakażenia drożdżakowe, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok przynosowych, zakażenia grzybicze skóry, drożdżycza skóry, drożdżycza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodny nowotwór skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia,

		hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna moczanowa, jądłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stan splątania, depresja, lęk, zaburzenia myślenia, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, zwiększone napięcie mięśniowe, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	-
	Często	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	-
	Często	Wysięk opłucnowy, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, bóle brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelit, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie błony śluzowej przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, niestrawność, wzdęcie, odbijania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Zmiany przerostowe skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	-
	Często	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	-
	Często	Obrzęki, gorączka, dreszcze, bóle, złe samopoczucie, osłabienie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	-
	Często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej, zwiększone stężenie mocznika, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zmniejszenie masy ciała

Uwaga: W badaniach III fazy liczba pacjentów leczonych w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu nerki, serca lub wątroby wynosiła odpowiednio 501 (2 g mykofenolanu mofetylu na dobę), 289 (3 g mykofenolanu mofetylu na dobę) i 277 (2 g iv./3 g doustnie mykofenolanu mofetylu na dobę).

Następujące działania niepożądane zostały odnotowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Rodzaj działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu mykofenolanu mofetylu do obrotu był zbliżony do obserwowanego w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących przeszczepienia nerki, serca i wątroby. Dodatkowe działania niepożądane opisane po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały przedstawione niżej (znaną częstość podano w nawiasach).

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zakażenia

Ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdzia, gruźlica i zakażenia prątkami atypowymi. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, w tym mykofenolanem mofetylu, notowano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK oraz przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), związanej z wirusem JC. Opisywano przypadki agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii, dlatego zalecane jest regularne kontrolowanie pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). Istnieją doniesienia o przypadkach niedokrwistości aplastycznej i zahamowania czynności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, niektórych zakończonych zgonem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzeniem czynności neutrofilów, ale mogą sugerować „przesunięcie w lewo” dojrzewania w szeregu rozwojowym neutrofilów, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy otrzymują mykofenolan mofetylu.

Nadwrażliwość

Opisywano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

U kobiet narażonych na działanie mykofenolanu mofetylu, głównie w pierwszym trymestrze ciąży, notowano przypadki samoistnych poronień (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia rozwojowe

W okresie po wprowadzeniu mykofenolanu mofetylu do obrotu obserwowano wady wrodzone u dzieci matek otrzymujących w czasie ciąży mykofenolan mofetyl razem z innymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre zakończone zgonem. Istnieją również doniesienia o przypadkach rozstrzeni oskrzeli u dzieci i dorosłych (częstość nieznana).

Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu razem z innymi lekami immunosupresyjnymi zgłaszano hipogammaglobulinemię (częstość nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21301/faks: + 48 22 49 21309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszenia dotyczące przedawkowania mykofenolanu mofetylu pochodzą z badań klinicznych oraz doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W wielu z tych przypadków nie raportowano działań 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 mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać skłonność do zakażeń i hamować czynność szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W razie wystąpienia neutropenii należy przerwać podawanie mykofenolanu mofetylu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Nie należy spodziewać się, że metodą hemodializy można usunąć klinicznie istotne ilości MPA i MPAG. Leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak kolestyramina, mogą usunąć MPA przez zmniejszenie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne.
Kod ATC: LO4AA06

Mechanizm działania

Mykofenolan mofetylu jest estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, wybiórczym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu. Dzięki tym właściwościom hamuje szlak syntezy *de novo* nukleotydów guanozynowych bez wbudowywania się w cząsteczkę DNA.

Ponieważ synteza puryn *de novo* ma kluczowe znaczenie dla proliferacji limfocytów T i B, podczas gdy komórki innego typu mogą uruchamiać inne szlaki syntezy, MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu podlega szybkiemu i znacznemu wchłanianiu, a przed osiągnięciem krążenia ogólnego ulega w całości przekształceniu do czynnego metabolitu MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że działanie immunosupresyjne mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność mykofenolanu mofetylu podanego doustnie (mierzona wartością AUC dla MPA) wynosi 94% w stosunku do leku podanego dożylnie. Pokarm nie miał wpływu na wielkość wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu podawanego pacjentom po przeszczepieniu nerki w dawce 1,5 g dwa razy na dobę. Jednak w obecności pokarmu wartość C_{max} dla MPA była zmniejszona o 40%.

Po podaniu doustnym nie jest możliwe oznaczenie stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu.

Dystrybucja

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego po około 6-12 godzinach od momentu podania produktu zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Zmniejszenie wartości AUC dla MPA o około 40% na skutek jednoczesnego podania kolestyraminy (4 g trzy razy na dobę) wskazuje na znaczny udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

MPA w stężeniach istotnych klinicznie wiąże się z albuminami osocza w 97%.

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale transferazy glukuronowej (izoforma UGT1A9) do nieczynnego fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). *In vivo* MPAG jest ponownie przekształcany do

wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie czynny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane MMF (biegunka, leukopenia).

Wydalanie

Niewielka ilość substancji czynnej (<1% dawki) wydalana jest w moczu jako MPA. Po doustnym podaniu mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem, całość podanej dawki zostaje wydalona: 93% w moczu i 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu jako MPAG.

W stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych, MPA i MPAG nie są usuwane metodą hemodializy. Jednak przy dużych stężeniach MPAG w osoczu (>100 µg/ml) niewielkie ilości tego związku mogą być usuwane metodą hemodializy. Przez wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, kolestyramina, zmniejszają wartość AUC MPA (patrz punkt 4.9).

Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od kilku transporterów. W rozmieszczaniu MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również uczestniczyć w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcję z nerkowymi transporterami anionów organicznych.

We wczesnym okresie po transplantacji (<40 dni po zabiegu) u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca i wątroby średnie wartości AUC dla MPA były mniejsze o około 30%, a C_{max} o około 40% w porównaniu z wartościami występującymi w późniejszym okresie po transplantacji (3 do 6 miesięcy po przeszczepieniu).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki (po 6 uczestników w grupie) średnia wartość AUC w osoczu dla MPA obserwowana u osób z ciężką, przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min/1,73 m²) była o 28-75% większa niż średnie wartości obserwowane u zdrowych ochotników lub osób z niewydolnością nerek mniejszego stopnia. Jednak średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki była 3 do 6 razy większa u osób z ciężką niewydolnością nerek niż u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi wydalania MPAG. Nie badano wielokrotnego stosowania dawek mykofenolanu mofetylu u osób z ciężką, przewlekłą niewydolnością nerek. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźnione podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę

U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC (0-12 godzin) dla MPA była porównywalna z wartością obserwowaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia wartość AUC w osoczu (0-12 godzin) dla MPAG była 2-3-krotnie większa niż u pacjentów, u których przeszczepiona nerka podejmowała czynność bez opóźnienia. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, możliwe jest przemijające zwiększenie wolnej frakcji i stężenia osoczkowego MPA. Dostosowanie dawki mykofenolanu mofetylu nie wydaje się konieczne.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby reakcje sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym w wątrobie były w stosunkowo małym stopniu zmienione na skutek uszkodzenia miąższu wątroby. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu jest prawdopodobnie zależny od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak

pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne były oceniane u 49 dzieci (w wieku od 2 do 18 lat) po przeszczepieniu nerki, którym podawano doustnie mykofenolan mofetylu w dawce 600 mg/m² pc. dwa razy na dobę. Po tej dawce wartości AUC dla MPA były podobne do tych, które obserwowano u dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki, otrzymujących mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu. Wartości AUC dla MPA w różnych grupach wiekowych były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka mykofenolanu mofetylu u osób w podeszłym wieku (≥65 lat) nie była formalnie oceniana.

Pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne

Farmakokinetyka doustnych środków antykoncepcyjnych pozostała niezmienną przez jednocześnie podawany mykofenolan mofetylu (patrz także punkt 4.5). Badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegowi transplantacji (i nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) przez 3 kolejne cykle miesięczkowe podawano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) i złożone środki antykoncepcyjne, zawierające etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg) i lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg), nie wykazało klinicznie istotnego wpływu mykofenolanu mofetylu na skuteczność hamowania owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia w surowicy LH, FSH i progesteronu nie ulegały znaczącym zmianom.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W modelach doświadczalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Największa dawka oceniana w badaniach dotyczących działania rakotwórczego u zwierząt powodowała około 2-3 razy większe narażenie ogólnoustrojowe (AUC lub C_{max}) w porównaniu z narażeniem występującym u pacjentów po przeszczepieniu nerek, otrzymujących dawkę zalecaną w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz 1,3-2 razy większe narażenie w porównaniu z obserwowanym narażeniem pacjentów po przeszczepieniu serca, otrzymujących dawkę zalecaną w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa badania genotoksyczności (test *in vitro* na komórkach chłoniaka u myszy i test mikrojąderkowy *in vivo* w komórkach szpiku kostnego myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomalnych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym sposobem działania leku, tzn. hamowaniem syntezy nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

Mykofenolan mofetylu w dawkach do 20 mg/kg mc./dobę nie wpływał na płodność samców szczura. Narażenie ogólnoustrojowe na lek w tej dawce jest 2 do 3 razy większe w stosunku do narażenia spotykanego w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3 do 2 razy większe od narażenia spotykanego w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniu wpływu na płodność i reprodukcję samic szczurów wykazano, że dawki doustne 4,5 mg/kg mc./dobę powodowały wady wrodzone u potomstwa w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzony brak oczu, wrodzony brak zuchwy i wodogłowie) przy braku działania toksycznego u matek. Narażenie ogólnoustrojowe przy tej dawce było w przybliżeniu 0,5 raza większe od narażenia w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 0,3 raza większe od narażenia w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność lub parametry reprodukcyjne u matek oraz osobników należących do następnego pokolenia.

W badaniach działania teratogennego u szczurów i królików resorpcja płodów i wady rozwojowe (w tym wrodzony brak oczu, wrodzony brak zuchwy i wodogłowie) występowały u szczurów po

podaniu dawki 6 mg/kg mc./dobę, natomiast u królików po podaniu dawki 90 mg/kg mc./dobę (m.in. wady układu sercowo-naczyniowego i nerek, takie jak ektopia serca i nerek oraz przepuklina przeponowa i pępkowa), przy braku objawów działania toksycznego u matek. Narażenie ogólnoustrojowe przy tych dawkach było w przybliżeniu 0,5-krotnie większe od narażenia w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 0,3 raza większe od narażenia spotykanego w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.6).

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych u szczurów, myszy, psów i małp, związek ten uszkadzał przede wszystkim układ krwiotwórczy i chłonny. Działanie takie występowało przy narażeniu ogólnoustrojowym równym lub mniejszym od narażenia spotykanego w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Działanie na układ żołądkowo-jelitowy obserwowano u psów przy narażeniu ogólnoustrojowym równym lub mniejszym od narażenia spotykanego w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanych dawek. Działanie na przewód pokarmowy i nerki, wynikające z odwodnienia, zaobserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (narażenie ogólnoustrojowe równe lub większe od narażenia spotykanego w warunkach klinicznych). Profil toksykologiczny mykofenolanu mofetylu w badaniach nieklinicznych wydaje się być zgodny z profilem działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u ludzi, które obecnie dostarczają danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku o większym znaczeniu dla populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Talk
Magnezu stearynian
Kroscarmeloza sodowa

Otoczka:

Opadry 20B50135:
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 50, 100, 120, 150, 180 i 250 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP, w tekturowym pudełku:

Wielkość opakowań: 50, 150 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, tabletek nie należy kruszyć.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15629

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.11.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

7.03.2016 r.