

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mycophenolate mofetil Stada, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane barwy lawendowej, o kształcie kapsułki, z wytłoczonym oznakowaniem „APO” po jednej stronie i „MYC500” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mycophenolate mofetil Stada jest wskazany w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów nerek, serca lub wątroby u biorców allogenicznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie produktem Mycophenolate mofetil Stada powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez odpowiednio wykwalifikowanych specjalistów w dziedzinie transplantologii.

Stosowanie po przeszczepieniu nerki

Dorośli:

Doustne podawanie produktu Mycophenolate mofetil Stada należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana 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 podawane doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę). Mycophenolate mofetil Stada w tabletkach powinien być przepisywany tylko pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej 1.5 m², w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). W tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Dzieci (< 2 lat)

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

Stosowanie po przeszczepieniu serca

Dorośli: doustne podawanie produktu Mycophenolate mofetil Stada należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby

Dorośli: Mycophenolate mofetil Stada należy podawać w ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie produktu Mycophenolate mofetil Stada należy rozpocząć, gdy tylko może być tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież: brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Osoby w podeszłym wieku

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, odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek.

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

Zaburzenia czynności wątroby.

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu

Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA. Nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu Mycophenolate mofetil Stada. Nie ma podstaw do modyfikacji dawki produktu Mycophenolate mofetil Stada po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Sposób stosowania

Stosowanie doustne

Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego podawania. Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, tabletek Mycophenolate mofetil Stada nie należy rozgniatać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, kwas mykofenolowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano reakcje nadwrażliwości na mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.8).
- Nie należy podawać produktu Mycophenolate mofetil Stada kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).
- Leczenia produktem Mycophenolate mofetil Stada u kobiety w wieku rozrodczym nie można rozpocząć bez uzyskania wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).
- Produktu Mycophenolate mofetil Stada nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzuceniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).
- Produkt Mycophenolate mofetil Stada nie powinien być podawany kobietom karmiącym 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 produktem Mycophenolate mofetil Stada, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i długością leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem, służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i ultrafioletowych (UV) przez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Zakażenia

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

Zgłaszano przypadki wystąpienia hipogammaglobulinemii powiązanej z nawracającymi infekcjami u pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych przypadkach zastąpienie mykofenolanu mofetylu alternatywnym lekiem immunosupresyjnym skutkowało powrotem stężenia IgG w surowicy do wartości prawidłowych. U pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu, u których występują nawracające infekcje, należy mierzyć stężenie immunoglobulin w surowicy. W przypadku utrzymującej się, klinicznie istotnej hipogammaglobulinemii należy rozważyć podjęcie odpowiedniego postępowania klinicznego biorąc pod uwagę potencjalne działanie cytostatyczne mykofenolanu mofetylu na limfocyty T i B.

Opublikowano doniesienia na temat występowania rozstrzeni oskrzeli u pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych przypadkach, zastąpienie mykofenolanu mofetylu innym lekiem immunosupresyjnym skutkowało ustąpieniem objawów ze strony dróg oddechowych. Ryzyko wystąpienia rozstrzeni oskrzeli może wiązać się zarówno z hipogammaglobulinemią jak i bezpośrednim działaniem na płuca. Stwierdzono także pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8). Należy przeprowadzić badania u pacjentów, u których rozwinęły się uporczywe objawy ze strony płuc, jak kaszel czy duszność.

Krew i układ odpornościowy

Pacjentów otrzymujących produkt Mycophenolate mofetil Stada należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym podawaniem produktu Mycophenolate mofetil Stada, leczeniem towarzyszącym, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni produktem Mycophenolate mofetil Stada w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania produktu Mycophenolate mofetil Stada.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem Mycophenolate mofetil Stada w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Mechanizm powstawania PRCA wywołanego przez mykofenolan mofetylu pozostaje nieznanym. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Mycophenolate mofetil Stada może spowodować ustąpienie PRCA. Przy zmianach w stosowaniu produktu Mycophenolate mofetil Stada należy zachować właściwą opiekę nad biorcami przeszczepów, aby zmniejszyć ryzyko odrzucania przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów otrzymujących produkt Mycophenolate mofetil Stada o konieczności natychmiastowego zgłoszenia każdego objawu zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów upośledzenia czynności szpiku.

Pacjentów należy poinformować o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia produktem Mycophenolate mofetil Stada. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Podawanie produktu Mycophenolate mofetil Stada było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U chorych z czynnym, poważnym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, Mycophenolate mofetil Stada powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan mofetylu jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Należy unikać stosowania tego leku u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność w wypadku zmiany stosowanego leczenia skojarzonego ze schematów zawierających lek immunosupresyjny, który ma wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny na inne produkty pozbawione tego wpływu, np. syrolimus, belatacept, lub odwrotnie, ponieważ może to zmienić ogólnoustrojowe stężenie MPA. Produkty lecznicze z innych grup, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. cholestyramina, należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie MPA w osoczu oraz skuteczność produktu Mycophenolate mofetil Stada (patrz punkt 4.5).

Nie należy podawać produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Stada jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

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

Szczególne grupy pacjentów

U osób w podeszłym wieku, ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na MMF w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45-49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23-27%). Z tego względu produkt Mycophenolate mofetil Stada jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem Mycophenolate mofetil Stada. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety i mężczyźni przyjmujący mykofenolan zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzenia ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na potencjalnie genotoksyczne i teratogenne działanie produktu Mycophenolate mofetil Stada, kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Mycophenolate mofetil Stada, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu powinny stosować jednocześnie dwie skuteczne metody antykoncepcji, chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia (patrz punkt 4.5).

Seksualnie aktywni mężczyźni powinni używać prezerwatyw podczas leczenia oraz przez przynajmniej 90 dni po jego zakończeniu. Zalecenie to dotyczy zarówno mężczyzn z zachowaną płodnością, jak i mężczyzn poddanych wazektomii, ponieważ ryzyko związane z przeniesieniem płynu nasiennego ich również dotyczy. Ponadto, partnerki pacjentów powinny stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez łącznie 90 dni od otrzymania ostatniej dawki produktu Mycophenolate mofetil Stada.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczyć dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia lub przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano w osoczu większe stężenia acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany oddzielnie. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru jak też jego proleków np. walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję cewkową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI)
Zaobserwowano zmniejszenie narażenia na MPA, gdy produkt Mycophenolate mofetil Stada podawano z lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, takimi jak wodorotlenek magnezu i glinu, i inhibitorami pompy protonowej., w tym lanzoprazolem i pantoprazolem. Nie stwierdzono istotnych różnic, kiedy porównywano odsetek odrzucania przeszczepu czy utraty przeszczepu u pacjentów stosujących produkt Mycophenolate mofetil Stada równocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania produktu Mycophenolate mofetil Stada z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy produkt Mycophenolate mofetil Stada podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Kolestyramina

Jednorazowe podanie dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, leczonym uprzednio kolestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości AUC dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Mycophenolate mofetil Stada i kolestyraminy, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu Mycophenolate mofetil Stada.

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Mycophenolate mofetil Stada i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje potencjalne niebezpieczeństwo zmniejszenia skuteczności produktu Mycophenolate mofetil Stada.

Cyklosporyna A

Mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast po zaprzestaniu jego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co skutkuje zmniejszeniem o 30-50% ekspozycji MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych produktem Mycophenolate mofetil Stada i CsA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus lub belatacept oraz podobne dawki produktu Mycophenolate mofetil Stada (patrz również punkt 4.4). I odwrotnie, należy się spodziewać zmian ekspozycji MPA po zmianie CsA na inny produkt immunosupresyjny, który nie wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA.

Telmisartan

Jednoczesne stosowanie telmisartanu i produktu Mycophenolate mofetil Stada skutkowało zmniejszeniem stężeń MPA o około 30%. Telmisartan zmienia wydalanie MPA poprzez zwiększenie ekspresji PPAR gamma (receptory aktywowane przez proliferatory peroksisomów, ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma), co z kolei zwiększa ekspresję i aktywność UGT1A9. Porównując odsetki odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu i profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących Mycophenolate mofetil Stada z, lub bez, jednoczesnego stosowania telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetyki interakcji lekowej.

Gancyklowir

Opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej, zalecanej doustnej dawki mykofenolanu oraz podawania gancyklowiru oraz znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie cewkowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie produkt Mycophenolate mofetil Stada i gancyklowir lub jego proleki, np. walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podanie produktu Mycophenolate mofetil Stada nie wpływa na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna

U pacjentów nie przyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie produktu Mycophenolate mofetil Stada i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC₀₋₁₂) na MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Stada, w celu utrzymania efektu klinicznego.

Sewelamer:

W przypadku jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem obserwowano zmniejszenie wartości C_{max} i AUC₀₋₁₂ MPA o odpowiednio 30% i 25%, nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego, zaleca się podawanie produktu Mycophenolate mofetil Stada przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem 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.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Norfloksacylna i metronidazol

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

Cyprofloksacylna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym

Obserwowano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu cyprofloksacyliny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się podczas stosowania antybiotyku i ustępował w ciągu kilku dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą dokładnie odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania produktu Mycophenolate mofetil Stada, o ile nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to, należy zachować ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Takrolimus

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto podawanie produktu Mycophenolate mofetil Stada i takrolimusu, wartości AUC i C_{max} MPA, aktywnego metabolitu leku Mycophenolate mofetil Stada, nie zostały znacząco zmienione przez jednoczesne podanie takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu produktu Mycophenolate mofetil Stada (1,5 g dwa razy na dobę) biorcom przeszczepionej wątroby otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki Mycophenolate mofetil Stada wydaje się nie wpływać na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Inne interakcje

Jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotnie zwiększoną wartość AUC dla MPAG. Inne substancje, o których wiadomo, że ulegają wydzielaniu cewkowemu mogą zatem konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu lub stężenia wspomnianego leku wydzielanego drogą sekrecji cewkowej.

Żywe szczepionki

Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Mycophenolate mofetil Stada jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji o wysokiej skuteczności.

Ze względu na potencjalnie genotoksyczne i teratogenne działanie produktu Mycophenolate mofetil Stada, kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Mycophenolate mofetil Stada, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu powinny stosować jednocześnie dwie skuteczne metody antykoncepcji, chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia (patrz punkt 4.5).

Seksualnie aktywni mężczyźni powinni używać prezerwatyw podczas leczenia oraz przez przynajmniej 90 dni po jego zakończeniu. Zalecenie to dotyczy zarówno mężczyzn z zachowaną płodnością, jak i mężczyzn poddanych wazektomii, ponieważ ryzyko związane z przeniesieniem płynu nasennego dotyczy również mężczyzn poddanych wazektomii. Ponadto, partnerki pacjentów powinny stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez łącznie 90 dni od ostatniej dawki produktu Mycophenolate mofetil Stada.

Ciąża

Produkt Mycophenolate mofetil Stada jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.3).

Rozpoczynając terapię kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą być świadomi zwiększonego ryzyka utraty ciąży i wad wrodzonych dziecka oraz uzyskać zalecenia dotyczące zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Mycophenolate mofetil Stada, pacjentki w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie dwóch testów ciążowych z surowicy lub z moczu, o wrażliwości przynajmniej 25 mIU/ml; drugi test powinien zostać wykonany 8 – 10 dni po pierwszym i bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania mykofenolanu mofetylu. Testy ciążowe powinny być powtarzane zgodnie z wymogami klinicznymi (np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z pacjentem wyniki każdego testu ciążowego. Należy poinformować pacjentkę o potrzebie niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza, gdy zauważy objawy ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych.

- Zgłaszano 45-49% przypadków samoistnych poronień u kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- W oparciu o dane z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadkach żywych urodzeń, jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu, (w porównaniu do 2 -3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży Mycophenolate mofetil Stada w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zaobserwowano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych. Najczęściej zgłaszano następujące wady

wrodzone:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego, środkowego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego;
- wrodzone wady serca takie jak ubytki przegrody przedsionka i komory,
- wady twarzy takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małżuchwie oraz hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małocze;
- wrodzona torbiel splotu naczyniówki;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczne działanie leku na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Wykazano, że, mykofenolan mofetylu jest wydzielany do mleka samic karmiących szczurów. Nie ma danych dotyczących przenikania leku do pokarmu kobiecego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu Mycophenolate mofetil Stada jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom na lek, opisywanym w badaniach klinicznych

Do najważniejszych objawów niepożądanych występujących w czasie leczenia mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należą: biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty. Stwierdzono także częstsze występowanie pewnych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produkt Mycophenolate mofetil Stada, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% chorych otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych przez co najmniej 1 rok. Nowotwory skóry *non-melanoma* rozpoznano u 3,6% chorych, innego rodzaju nowotwory u 1,1% chorych. Dane 3-letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby obserwowani byli przez co najmniej 1 rok, lecz krócej niż 3 przez lata.

Infekcje oportunistyczne

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

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U pacjentów w podeszłym wieku, u których produkt Mycophenolate mofetil Stada stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, może być ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem cytomegalii), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Inne działania niepożądane leku

W tabeli poniżej zebrane są działania niepożądane, prawdopodobnie lub możliwe związane z podaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane u $\geq 1/10$ i u $\geq 1/100$ do $< 1/10$ pacjentów leczonych mykofenolanem w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane dotyczące 2 g), serca lub wątroby.

Działania niepożądane, prawdopodobnie lub przypuszczalnie związane z podaniem mykofenolanu mofetylu, opisywane w badaniach klinicznych u chorych leczonych mykofenolanem w skojarzeniu z cyklosporyną oraz kortykosteroidami po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby.

W poszczególnych układach narządów działania niepożądane uporządkowano następująco: 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 ($< 1/10\ 000$); nieznaną częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poszczególnych kategoriach częstości występowania, działania niepożądane zostały uporządkowane według malejącej ciężkości.

Klasyfikacja narządów i układów		Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenia dróg moczowych, opryszczka zwykła, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, infekcja, 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, małopłytkowość, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	–
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	–
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	–
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, ból głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	–
	Często	Przyspieszenie czynności serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	–
	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie, rozszerzenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	–
	Często	Wysięk opłucnowy, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, ból brzucha, biegunka
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie jelita, 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, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	–
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	–
	Często	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	–
	Często	Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	–
	Często	Obrzęk, gorączka, dreszcze, ból, złe samopoczucie, osłabienie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	–

	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia mocznika, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zmniejszenie masy ciała
--	--------	---

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

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu leku na rynek

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych mykofenolanem po wprowadzeniu leku na rynek zbliżone są do objawów stwierdzanych 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.

Zaburzenia żołądka i jelit: przerost dziąseł ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), zapalenie okrężnicy, w tym zapalenie okrężnicy wywołane przez wirus CMV (często), zapalenie trzustki (często) i atrofia kosmków jelitowych.

Zakażenia: ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdzia, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również mykofenolanem mofetylu, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii związanej z wirusem JC. Z powodu raportowania agranulocytozy (niezbyt często) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie chorych leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4). Raportowano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas leczenia mykofenolanem mofetylu, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego: 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 neutrofilii, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z upośledzeniem czynności neutrofilii. Zmiany te mogą wskazywać na „przesunięcie w lewo” linii dojrzałości neutrofilii w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Nadwrażliwość: raportowano reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu, głównie w czasie pierwszego trymestru ciąży, patrz punkt 4.6.

Wady wrodzone:

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na produkt Mycophenolate mofetil Stada w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, obserwowano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre zakończone zgonem. Zgłaszano przypadki rozstrzeni oskrzeli u dzieci i u dorosłych (częstość nieznaną).

Zaburzenia układu immunologicznego: zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (częstość nieznana).

Zgłaszanie podejrzewanych reakcji 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 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na infekcje i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku rozwinięcia się neutropenii, powinno się przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę produktu Mycophenolate mofetil Stada (patrz punkt 4.4).

Nie należy oczekiwać, by za pomocą hemodializy dało się usunąć klinicznie znaczące ilości MPA i MPAG. Środki wiążące kwasy żółciowe, np. kolestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, kod ATC L04A A06.

Mechanizm działania

Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolan mofetylu ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu, a następnie całkowicie metabolizowany jest do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność podanego doustnie mykofenolanu mofetylu,

mierzona wartością pola pod krzywą (AUC) dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Spożywany jednocześnie pokarm nie ma wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu, podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jednak maksymalne stężenie MPA (MPA C_{max}) zmniejszone jest o 40% w obecności pokarmu.

Dystrybucja

W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Zmniejszenie AUC dla MPA o około 40% jest związane z jednoczesnym podawaniem kolestyraminy (4 g 3 razy na dobę), co wskazuje na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego. MPA w klinicznie istotnych stężeniach wiąże się z albuminami osocza w 97%.

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (izofорма UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie 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 aktywny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane MMFu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja

Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (< 1% dawki) jako MPA w moczu. Doustne podanie mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest w moczu w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (> 100 $\mu\text{g/ml}$), niewielkie ilości MPAG są usuwane.

Poprzez wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9).

Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczenie MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izofорма OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział 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 przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wartość AUC dla MPA jest o około 30% mniejsza i wartość C_{max} o około 40% mniejsza w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/ min / 1,73 m²) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Niemniej, średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężkimi przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej

U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość $AUC_{(0-12\text{ h})}$ dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość $AUC_{(0-12\text{ h})}$ dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu Mycophenolate mofetil Stada.

Zaburzenie czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. 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 wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne oceniono u 49 pacjentów po przeszczepieniu nerki (w wieku od 2 do 18 lat), którzy otrzymywali 600 mg/m^2 mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepie.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka mykofenolanu mofetylu nie była formalnie oceniana u osób w podeszłym wieku.

Pacjentki przyjmujące doustne leki antykoncepcyjne Farmakokinetyka doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu pozostaje niezmienną (patrz również punkt 4.5). Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom nie poddanych zabiegom transplantacji (nie otrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od $0,02\text{ mg}$ do $0,04\text{ mg}$), lewonorgestrel (od $0,05\text{ mg}$ do $0,15\text{ mg}$), dezogestrel ($0,15\text{ mg}$) lub gestoden (od $0,05\text{ mg}$ do $0,10\text{ mg}$). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia hormonu luteinizującego (LH), hormonu folikulotropowego (FSH) oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach nad rakotwórczym wpływem leku, była od 2 do 3 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 do 2 razy większa od ekspozycji pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa testy genotoksyczności (*in vitro* - na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* - test mikrojąderekowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania 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/dobę . Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja, do której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3-2 razy większa niż ekspozycja, do

której dochodzi w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach nad ustaleniem wpływu leku na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad wrodzonych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie stwierdzono wpływu na płodność oraz rozrodczość matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach nad teratogennością (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowia) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek, takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksycznych u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz jest w przybliżeniu równa jednej trzeciej ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca (patrz także punkt 4.6).

W badaniach nad toksycznością mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegał układ krwiotwórczy i limfatyczny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki leku. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry Purple 20B50135IH
(skład:
Hypromeloza 3cP (E 464)
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Hypromeloza 50cP (E 464)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172))

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry: 3 lata

Butelki z HDPE: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium: 50, 150 i 250 tabletek.

Butelki z HDPE z zamknięciem z PP: 50 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ze względu na teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu, które wykazano u szczurów i królików, tabletek produktu Mycophenolate mofetil Stada nie należy rozgniatać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17216

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.08.2010.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.07.2015.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.07.2016