

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mycophenolate mofetil Apotex, 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg mykofenolanu mofetylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie mykofenolanem mofetylu powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy transplantologów z odpowiednim doświadczeniem klinicznym.

Dawkowanie

Stosowanie po przeszczepieniu nerki

Dorośli

Doustne podawanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g, dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 18 lat

Zalecana dawka mykofenolanu mofetylu wynosi 600 mg/m² pc., doustnie dwa razy na dobę (maksymalnie do 2 g na dobę).

Mycophenolate mofetil Apotex w tabletkach należy przepisywać wyłącznie pacjentom, których powierzchnia ciała wynosi powyżej 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 częściej (patrz punkt 4.8), dlatego może być konieczne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, w tym nasilenie reakcji.

Dzieci < 2 lat

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

Stosowanie po przeszczepieniu serca

Dorośli

Doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. U pacjentów po przeszczepieniu serca zalecana dawka wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących dzieci po przeszczepieniu serca.

Stosowanie po przeszczepieniu wątroby

Dorośli

Dożylnie podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć w ciągu pierwszych 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie mykofenolanu mofetylu 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 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 u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów po przeszczepieniu nerki 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, dwa razy na dobę. Pacjentów należy uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę opóźnia się, nie jest konieczna zmiana dawki (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawki leku u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężkim śródmiąższowym uszkodzeniem wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim śródmiąższowym uszkodzeniem wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu

MPA (kwas mykofenolowy) jest czynnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania lub przerwanie podawania produktu Mycophenolate mofetil Apotex. Nie ma podstaw do zmiany dawki mykofenolanu mofetylu 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 Apotex nie należy rozgniatać.

4.3 Przeciwwskazania

- Produkt leczniczy Mycophenolate mofetil Apotex nie powinien być podawany pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.8).
- Nie należy podawać produktu Mycophenolate mofetil Apotex kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).
- Leczenia produktem Mycophenolate mofetil Apotex 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 Apotex nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).
- Nie należy podawać produktu Mycophenolate mofetil Apotex 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 Apotex, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i czasem trwania immunosupresji niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia raka 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, w tym produktem Mycophenolate mofetil Apotex, występuje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakowych), 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 zakażeniem wirusem BK oraz postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) związana z zakażeniem 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

pogorszenie czynności nerek lub objawy neurologiczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii w związku z nawracającymi zakażeniami u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zmiana mykofenolanu mofetylu na inny lek immunosupresyjny powodowała powrót stężenia przeciwciał IgG w surowicy krwi do wartości prawidłowych. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których wystąpiły nawracające zakażenia należy oznaczać stężenie immunoglobulin. W przypadkach trwałej, klinicznie istotnej hipogammaglobulinemii należy rozważyć odpowiednie badania kliniczne biorąc pod uwagę silne działanie cytostatyczne mykofenolanu mofetylu na limfocyty T i B.

Opublikowano przypadki 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 objawów ze strony układu oddechowego. Ryzyko rozstrzenia oskrzeli może być powiązane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuca. Zgłaszano również pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc, niektóre z nich były śmiertelne (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci, u których wystąpią utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność, zostali zbadani.

Krew i układ odpornościowy

Pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana ze stosowaniem samego mykofenolanu mofetylu, innych leków, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni mykofenolanem mofetylu w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, dwa razy w miesiącu w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku terapii. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania mykofenolanu mofetylu.

Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Nie wiadomo w jaki sposób mykofenolan mofetylu wywołuje PRCA. Zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Mycophenolate mofetil Apotex może prowadzić do ustąpienia PRCA. Decyzję o zmianach w leczeniu produktem Mycophenolate mofetil Apotex należy podjąć dokładnie obserwując biorców przeszczepu, aby zminimalizować ryzyko odrzucenia organu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów otrzymujących produkt Mycophenolate mofetil Apotex 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 podczas leczenia mykofenolanem mofetylu oraz, że należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Lekarz powinien wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Stosowanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U pacjentów z czynnym, nasilonym procesem chorobowym przewodu pokarmowego, mykofenolan mofetylu powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan mofetylu jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Należy

uniknąć stosowania produktu u pacjentów z rzadko występującym, dziedzicznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HPRT), 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, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, (np. cholestyramina, antybiotyki) należy stosować z ostrożnością, gdyż mogą one zmniejszyć stężenie MPA w osoczu oraz skuteczność produktu Mycophenolate mofetil Apotex (patrz punkt 4.5).

Nie należy podawać mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego skojarzenia leków.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i takrolimusu lub syrolimusu (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 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 mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące 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 przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Zaleca się jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

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 stosowania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu MPAG i acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany w monoterapii. 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 prekursora np. walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję kanalikową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki zobojętniające sok żołądkowy oraz inhibitory pompy protonowej (z ang. PPI)

Zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji MPA, gdy mykofenolan mofetylu 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 mykofenolan mofetylu jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej i bez tych inhibitorów. Te wyniki można ekstrapolować na wszystkie leki zobojętniające sok żołądkowy, ponieważ zmniejszenie ekspozycji podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z wodorotlenkiem magnezu i glinu było znacznie mniejsze niż wtedy, gdy mykofenolan mofetylu podawano z inhibitorami pompy protonowej.

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe (cholestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki)

Należy zachować ostrożność w okresie jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia skuteczności produktu Mycophenolate mofetil Apotex.

Cholestyramina

Podanie pojedynczej dawki 1,5 g mykofenolanu mofetylu zdrowym ochotnikom, przyjmującym uprzednio cholestyraminą w dawce 4 g trzy razy na dobę przez 4 dni, spowodowało zmniejszenie o 40% wartości pola pod krzywą (AUC) dla MPA (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu i cholestyraminy, gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

Cyklosporyna A

Mykofenolan mofetylu nie wpływa na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA).

Natomiast w przypadku zaprzestania jednoczesnego stosowania cyklosporyny, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC dla MPA o około 30%. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co skutkuje zmniejszeniem o 30 - 50% ekspozycji MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych mykofenolanem mofetylu i CsA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus lub belatacept oraz podobne dawki mykofenolanu mofetylu (patrz także 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.

Antybiotyki eliminujące bakterie wytwarzające β -glukuronidazy w jelicie (np. aminoglikozydy, cefalosporyny, fluorochinolony i antybiotyki z grupy penicillin) mogą zakłócać recyrkulację jelitowo-wątrobową MPAG/MPA prowadząc w ten sposób do zmniejszonej ekspozycji ogólnoustrojowej MPA. Dostępne są informacje dotyczące następujących antybiotyków:

Cyprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym

Zgłaszano 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 podczas stosowania antybiotyku i przemijał w ciągu kilku dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Zmiany minimalnego stężenia nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji na MPA. Z tego względu, zazwyczaj nie są konieczne zmiany dawkowania produktu Mycophenolate mofetil Apotex, o ile 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.

Norfloksacyna i metronidazol

U zdrowych ochotników nie obserwowano znaczących interakcji po podaniu mykofenolanu mofetylu jednocześnie z norfloksacyną lub metronidazolem. Natomiast skojarzenie norfloksacyny z metronidazolem powodowało zmniejszenie ekspozycji na MPA o około 30% po podaniu pojedynczej dawki mykofenolanu mofetylu.

Trimetoprym/sulfametoksazol

Nie stwierdzono wpływu na biodostępność MPA.

Produkty lecznicze wpływające na glukuronidację (np. izawukonazol, telmisartan)

Jednoczesne stosowanie leków hamujących glukuronidację MPA może zwiększać ekspozycję na MPA.

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego stosowania tych leków z produktem Mycophenolate mofetil Apotex.

Izawukonazol

Podczas jednoczesnego stosowania izawukonazolu obserwowano zwiększenie wartości MPA $AUC_{0-\infty}$ o 35%.

Telmisartan

Jednoczesne stosowanie telmisartanu i mykofenolanu mofetylu 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 mykofenolan mofetylu z, lub bez, jednoczesnego stosowania telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetyki interakcji lekowej.

Gancyklowir

Opierając się na wynikach badania dotyczącego stosowania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu oraz dożylnego podawania gancyklowiru oraz znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru. Należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu produktów (konkurujących ze sobą o wydzielanie kanalikowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnej zmiany farmakokinetyki MPA, dlatego nie jest konieczna zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z zaburzoną czynnością nerek stosujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego prekursor np. walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni być uważnie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 5.2).

Ryfampicyna

U pacjentów nieprzyjmujących jednocześnie cyklosporyny, jednoczesne stosowanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex i ryfampicyny powoduje zmniejszenie o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12}) na MPA. W przypadku jednoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Apotex, w celu zapewnienia skuteczności klinicznej.

Sewelamer

W przypadku jednoczesnego podawania produktu Mycophenolate mofetil Apotex z sewelamerem występowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12} MPA o odpowiednio 30% i 25%. Nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego, zaleca się podawanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zminimalizowania wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania produktu Mycophenolate mofetil Apotex z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

Produkty lecznicze wpływające na glukuronidację (np. izawukonazol, telmisartan)

Jednoczesne stosowanie leków hamujących glukuronidację MPA może zwiększać ekspozycję na MPA. Należy zatem zalecić ostrożność podczas podawania tych leków równocześnie z produktem Mycophenolate mofetil Apotex.

Takrolimus

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, u których rozpoczęto stosowanie mykofenolanu mofetylu z takrolimusem, wartości AUC i C_{max} MPA, czynnego metabolitu mykofenolanu mofetylu, nie zostały znacząco zmienione pod wpływem jednoczesnego podania takrolimusu. Jednakże stwierdzono zwiększenie wartości AUC dla takrolimusu o około 20%, po wielokrotnym podaniu mykofenolanu mofetylu (1,5 g dwa razy na dobę) biorcom przeszczepionej wątroby otrzymującym takrolimus. Natomiast u pacjentów po przeszczepieniu nerki mykofenolan mofetylu wydaje się nie mieć wpływu na stężenie takrolimusu (patrz również punkt 4.4).

Żywe szczepionki

Nie należy stosować żywych szczepionek u pacjentów 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.

Inne interakcje

Jednoczesne stosowanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małą trzykrotne zwiększenie wartości AUC dla MPAG. Inne substancje, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu kanalikowemu mogą konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu krwi lub stężenia innego leku wydzielanego drogą sekrecji kanalikowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Mycophenolate mofetil Apotex, w trakcie

leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Poleca się jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża

Produkt Mycophenolate mofetil Apotex 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.

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

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Mycophenolate mofetil Apotex, pacjentki w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie drugiego testu 8-10 dni po pierwszym. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu na termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. 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 miękkich 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 miękkich leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży mykofenolan mofetylu 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), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe);
- wady twarzy takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wrodzone wady serca takie jak ubytki przegrody przedsionka i komory;
- 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:

- małopocze;
- wrodzona torbiel spłotu naczyńiówki;
- 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 szczurów w okresie laktacji. Nie ma danych dotyczących przenikania mykofenolanu mofetylu do mleka kobiecego.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych wywołanych przez mykofenolan mofetylu u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu Mycophenolate mofetil Apotex jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Mężczyźni

Ograniczone dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka lub poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu.

MPA ma silne działanie teratogenne. Nie wiadomo, czy MPA jest obecny w nasieniu. Obliczenia dokonane w oparciu o dane pochodzące od zwierząt wykazują, że maksymalna ilość MPA, która może zostać przeniesiona do organizmu kobiety, jest tak mała, że jego działanie jest mało prawdopodobne. W badaniach na zwierzętach wykazano tylko niewielkie genotoksyczne działanie mykofenolanu stosowanego w stężeniach większych niż stężenia uzyskane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi, dlatego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka genotoksycznego działania na komórki nasienia.

Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni w wieku reprodukcyjnym powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane odpowiadają niepożądanym reakcjom, opisywanym w badaniach klinicznych

Do głównych objawów niepożądanych występujących podczas leczenia mykofenolanem mofetylu jednocześnie z cyklosporyną i kortykosteroidami należą biegunka, leukopenia, posocznica i wymioty, stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolan mofetylu, zwiększa się ryzyko chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 0,6% pacjentów stosujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi, w kontrolowanych badaniach klinicznych po przeszczepieniu nerki (dane

dotyczące 2 g), po przeszczepieniu serca lub wątroby, prowadzonych co najmniej 1 rok. Raka skóry innego niż czerniak rozpoznano u 3,6% pacjentów, inne nowotwory u 1,1% pacjentów. Dane z 3 lat dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub serca nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby byli obserwowani co najmniej 1 rok, lecz krócej niż 3 lata.

Zakażenia oportunistyczne

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

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym, do którego włączono 92 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat, którym podawano mykofenolan mofetylu doustnie w dawce 600 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy na dobę, rodzaj i częstość działań niepożądanych były zazwyczaj 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.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) zazwyczaj są narażeni na zwiększone ryzyko działań niepożądanych z powodu immunosupresji. U pacjentów w podeszłym wieku, u których mykofenolan mofetylu stanowi składową skojarzonego leczenia immunosupresyjnego, znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi pacjentami, może być ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Inne działania niepożądane produktu

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

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

W poszczególnych układach narządów, działania niepożądane zostały uporządkowane w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
---------------------------------	-----------------------

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Posocznica, kandydoza przewodu pokarmowego, zakażenie dróg moczowych, zakażenie wirusem opryszczki zwykłej, półpasiec
	Często	Zapalenie płuc, grypa, zakażenie dróg oddechowych, moniliaza układu oddechowego, zakażenie przewodu pokarmowego, kandydoza, zapalenie przewodu pokarmowego, zakażenia, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, grzybicze zakażenie skóry, kandydoza skóry, kandydoza pochwy, zapalenie błony śluzowej nosa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	-
	Często	Rak skóry, łagodne nowotwory skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia, trombocytopenia, niedokrwistość
	Często	Pancytopenia, leukocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
	Często	Kwasica, hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipercholesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, dna mocznowa, jadłowstręt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Często	Pobudzenie, stany splątania, depresja, lęk, nieprawidłowe myślenie, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Często	Drgawki, wzmożone napięcie mięśniowe, drżenie, senność, zespół miasteniczny, zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, zaburzenie smaku
Zaburzenia serca	Bardzo często	-
	Często	Przyspieszenie czynności serca
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, ból brzucha, biegunka, nudności
	Często	Krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie otrzewnej, niedrożność, zapalenie okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód dwunastnicy, zapalenie żołądka, zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, dyspepsja, wzdęcie, odbijanie
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	-
	Często	Zapalenie wątroby, żółtaczką, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	-
	Często	Przerost skóry, wysypka, trądzik, łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	-
	Często	Bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	-
	Często	Zaburzenie 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 we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, 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 mofetylu na dobę), 289 (3 g

mykofenolanu mofetylu na dobę) oraz 277 pacjentów (2 g dożylnie lub 3 g doustnie na dobę mykofenolanu mofetylu).

Następujące działania niepożądane opisywano po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu po wprowadzeniu produktu do obrotu są podobne do objawów stwierdzanych w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby. Dodatkowe działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu do obrotu opisano poniżej z uwzględnieniem częstości podanej w nawiasach, jeśli była znana.

Układ pokarmowy

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

Zakażenia

Ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica i zakażenie wywołane przez atypowe *Mycobacterium*. U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, również produktem Mycophenolate mofetil Apotex, stwierdzano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK i postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Z powodu zgłaszania agranulocytozy ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i neutropenii zaleca się regularne monitorowanie pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również przypadki niedokrwistości aplastycznej i hamowania czynności szpiku kostnego podczas stosowania mykofenolanu mofetylu, niektóre zakończone zgonem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych produktem Mycophenolate mofetil Apotex (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych produktem Mycophenolate mofetil Apotex, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie wiązały się z zaburzeniem czynności neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, takich jak pacjenci, którzy przyjmują produkt Mycophenolate mofetil Apotex.

Nadwrażliwość

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

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

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

Wrodzone zaburzenia

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, niektóre zakończone zgonem. Zgłaszano również przypadki rozstrzenia oskrzeli u dzieci i dorosłych (częstość nieznana).

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu w

skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (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, PL-02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, 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 do obrotu. W wielu z tych przypadków nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono zdarzenia niepożądane, były one 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 powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia neutropenii, należy przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę produktu Mycophenolate mofetil Apotex (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać, że za pomocą hemodializy można usunąć istotne klinicznie ilości MPA i MPAG. Substancje wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina, mogą usunąć MPA poprzez zmniejszanie krążenia jelitowo-wątrobowego produktu (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne.
Kod ATC: L04AA06

Mechanizm działania

Mykofenolan mofetylu jest estrem 2-morfolinoetylowym 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 wchłania się szybko i prawie całkowicie, a następnie jest w całości metabolizowany do czynnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepionej nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu 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. 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. Wartość pola pod krzywą AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania cholestyraminy (4 g trzy razy na dobę), wskazuje to 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 (izoforma 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. Podanie doustne mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem spowodowało jego całkowite wydalenie; 93% podanej dawki wydalone zostało z moczem, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest z moczem 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 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 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 pacjentów po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnia wielkość pola pod krzywą 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 pola pod krzywą AUC dla MPA stwierdzana u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min / 1,73 m²) była o 28 - 75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników lub pacjentów z mniejszym nasileniem zaburzeń czynności nerek. Niemniej, średnia wartość pola pod krzywą AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki leku była u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie prowadzono badań dotyczących wielokrotnego podawania dawek mykofenolanu mofetylu pacjentom z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźnione podjęcie czynności przez nerkę przeszczepioną

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

Zaburzenie czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miąższu wątroby 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 (w wieku od 2 do 18 lat) po przeszczepieniu nerki, którzy otrzymywali 600 mg/m² pc. mykofenolanu mofetylu doustnie dwa razy na dobę. Po takiej dawce wystąpiły wartości pola pod krzywą 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 przeszczepieniu. Wartości pola pod krzywą AUC dla MPA w tej grupie wiekowej były podobne we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu.

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjentki przyjmujące doustne leki antykoncepcyjne

Farmakokinetyka doustnych środków antykoncepcyjnych w przypadku jednoczesnego podania mykofenolanu mofetylu pozostaje nie zmieniona (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 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia LH, 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 dotyczących działania rakotwórczego produktu, była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji u pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę) oraz od 1,3 - 2 razy większa od ekspozycji u pacjentów po przeszczepieniu serca po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (3 g na dobę).

Dwa badania genotoksyczności (*in vitro* - na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* - test mikrojąderekowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomalnych. Działania te mogą wynikać z farmakodynamicznego działania mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującego wpływu na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* zastosowane do wykrywania mutacji genowych nie

wykazały działania genotoksycznego.

Mykofenolan mofetylu nie wpływał na płodność samców 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 w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3 - 2 razy większa niż ekspozycja w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. W badaniach dotyczących wpływu produktu na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad rozwojowych 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 reprodukcję matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

W badaniach dotyczących teratogenności (szczury oraz króliki) obumarcie i resorpcja płodu oraz wady rozwojowe występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie), 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 toksyczności 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 toksyczności mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i chłonny. 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

Celuloza mikrokrystaliczna,
Kroskarmeloza sodowa,
Krzemionka koloidalna, bezwodna,
Magnezu stearynian.

Skład otoczki:

Fioletowa masa powlekająca opadry 20B50135IH składająca się z:
Hypromelozy 3cP (E 464)
Hydroksypropylocelulozy (E 463)
Tytanu dwutlenku (E 171)

Makroglu 400
Hypromelozy 50cP (E 464)
Żelaza tlenku czarnego (E 172)
Żelaza tlenku czerwonego (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry: 3 lata.
Butelki 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

Opakowania tekturowe zawierają po 50 i 150 tabletek powlekanych pakowanych w blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Butelki HDPE zawierają po 50 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, tabletek powlekanych zawierających mykofenolan mofetylu nie należy zgniatać. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holandia

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

15692

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.07.2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.10.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02/2019