

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mycofit, 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 powlekana

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Mycofit jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepów u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 18 lat), którzy otrzymali allogeniczne przeszczepy nerki, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dorośli

Przeszczepienie nerki

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 72 godzin po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g).

Przeszczepienie serca

Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po przeszczepieniu. Zalecana dawka u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Przeszczepienie wątroby

Przez pierwsze 4 dni po przeszczepieniu wątroby należy stosować leczenie dożylną postacią mykofenolanu mofetylu, wprowadzając postać doustną mykofenolanu mofetylu, gdy tylko będzie to tolerowane. Zalecana doustna dawka u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g podawana dwa razy na dobę (dawka dobową 3 g).

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 roku do 18 lat):

Informacje dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży zawarte w tym punkcie odnoszą się do wszystkich doustnych postaci produktów zawierających mykofenolan mofetylu. Nie należy zamieniać różnych postaci doustnych bez nadzoru klinicznego.

Zalecana dawka początkowa mykofenolanu mofetylu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów nerek, serca i wątroby wynosi 600 mg/m^2 (powierzchni ciała (pc.)) podawana doustnie dwa razy na dobę (początkowa całkowita dawka dobową nie może przekraczać 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej).

Dawkę i postać produktu należy ustalać indywidualnie na podstawie oceny klinicznej. Jeśli zalecana dawka początkowa jest dobrze tolerowana, ale nie pozwala osiągnąć klinicznie wystarczającej immunosupresji u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu serca lub wątroby, dawkę można zwiększyć do 900 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową 3 g lub 15 ml zawiesiny doustnej). Zalecana dawka podtrzymująca u dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki wynosi 600 mg/m^2 dwa razy na dobę (maksymalna całkowita dawka dobową wynosi 2 g lub 10 ml zawiesiny doustnej).

U pacjentów niezdolnych do połknięcia kapsułek ani tabletek i (lub) z pc. $<1,25 \text{ m}^2$ powinien być stosowany mykofenolan mofetylu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej ze względu na zwiększone ryzyko zadławienia. Pacjenci, których pc. wynosi od $1,25$ do $1,5 \text{ m}^2$, mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobową $1,5 \text{ g}$). Pacjenci, których powierzchnia ciała wynosi co najmniej $1,5 \text{ m}^2$ mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach lub tabletkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g). Z uwagi na to, że w tej grupie wiekowej w porównaniu z dorosłymi niektóre działania niepożądane występują z większą częstością (patrz punkt 4.8), konieczne może się okazać czasowe zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania leku. Należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

Stosowanie w szczególnych populacjach

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat): zalecana dawka wynosząca 1 g podawana dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i $1,5 \text{ g}$ dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby jest również odpowiednia dla pacjentów w wieku podeszłym.

Niewydolność nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g stosowanej dwa razy na dobę. Pacjentów tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których występuje opóźnienie w podjęciu czynności przez przeszczepiony narząd, nie jest wymagana zmiana dawkowania (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Ciężka niewydolność wątroby: nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których występuje ciężkie uszkodzenie mięszu wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca z ciężkim uszkodzeniem mięszu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania przeszczepu:

Dorośli

Kwas mykofenolowy (MPA) jest aktywnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA, dlatego nie jest wymagane zmniejszenie dawkowania ani przerwanie leczenia. Nie ma podstaw do zmiany dawkowania po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących leczenia pierwszego epizodu odrzucania lub opornego na leczenie odrzucania przeszczepu u dzieci i młodzieży będących biorcami przeszczepów.

Sposób podania: podanie doustne

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego.

Ze względu na wykazane u szczurów i królików teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu, tabletek nie należy kruszyć, aby uniknąć wdychania proszku lub bezpośredniego kontaktu proszku ze skórą lub błonami śluzowymi. Jeśli do takiego kontaktu dojdzie, należy dokładnie przemyć to miejsce wodą z mydłem; oczy należy wypłukać czystą wodą.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Mycofit nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Obserwowano reakcje nadwrażliwości na ten produkt leczniczy (patrz punkt 4.8).

Leczenie nie powinno być stosowane u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Nie można rozpocząć leczenia u kobiety w wieku rozrodczym bez uzyskania ujemnego wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone zastosowanie leku w ciąży (patrz punkt 4.6).

Leczenia nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie ma odpowiedniej alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).

Leczenia nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

Pacjenci, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej produktami leczniczymi, obejmującej mykofenolan mofetylu, narażeni są na podwyższone ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów, w szczególności skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i okresem trwania immunosupresji niż z podawaniem jakiegokolwiek konkretnego produktu leczniczego. Głównym zaleceniem, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworu skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i UV przez stosowanie odpowiedniej odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także mykofenolanem mofetylu, 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. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne..

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny skutkowałą normalizacją wartości IgG. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których pojawiają się nawracające infekcje, należy zmierzyć poziom immunoglobulin.

W przypadkach utrzymujących się klinicznie znaczących hipogammaglobulinemii, należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne, mając na uwadze silny wpływ cytostatyczny kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.

Opublikowano zgłoszenia rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci, otrzymujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W kilku z tych przypadków, zmiana mykofenolanu mofetylu na inny alternatywny lek immunosupresyjny, skutkowałą poprawą w zakresie objawów oddechowych. Ryzyko rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem na płuco. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończyły się zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których rozwiną się utrzymujące się objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ immunologiczny

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

Odnotowano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA – *ang. pure red cell aplasia*) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Mechanizm indukcji PRCA przez mykofenolan mofetylu nie jest znany. PRCA może ustąpić poprzez zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia mykofenolanem mofetylu. Decyzję o zmianach w leczeniu preparatem należy podjąć po dokładnej obserwacji biorców przeszczepów w celu zminimalizowania ryzyka odrzucenia przeszczepionego narządu (patrz punkt 4.8).

Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności czynności szpiku.

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

Przewód pokarmowy

Stosowanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością występowania objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. U pacjentów z czynną, poważną chorobą przewodu pokarmowego leczenie należy stosować ze szczególną ostrożnością.

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

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, które nie wywierają tego wpływu np. takrolimus, syrolimus, betalcept lub odwrotnie gdyż może to prowadzić do zmian w ogólnoustrojowym stężeniu MPA. Produkty lecznicze, które wpływają na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA (np. cholestyramina, antybiotyki) należy stosować ostrożnie ponieważ mogą one zmniejszyć stężenie mykofenolanu w osoczu i jego skuteczność (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się podawania mykofenolanu mofetylu jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań nad jednoczesnym stosowaniem tych leków.

Dotychczas nie określono stosunku ryzyka do korzyści stosowania mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z syrolimusem (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie stężenia terapeutycznego

W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) uzasadnione jest monitorowanie stężenia MPA w celu zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzyko odrzucenia przeszczepu, leczenie antybiotykami, dodaniem lub odstawieniem leku wchodzącego w interakcje).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami następujących zdarzeń niepożądanych:

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca.
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca. Dotyczy to dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek.

Pacjenci przyjmujący mykofenolan mofetylu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologii krwi co tydzień w pierwszym miesiącu, dwa razy na miesiąc w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc w pierwszym roku. Jeśli wystąpi neutropenia, właściwe może być przerwanie lub zakończenie podawania mykofenolanu mofetylu.

- zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka i wymioty.
Leczenie należy podawać z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynną ciężką chorobą układu pokarmowego.

Pacjenci w podeszłym wieku

W porównaniu z osobami młodszymi, pacjenci w podeszłym wieku mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba CMV), możliwe krwawienie z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc (patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po ekspozycji na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży odnotowano przypadki samoistnych poronień (na poziomie od 45% do 49%) oraz wady wrodzone (szacowany odsetek od 23% do 27%). Dlatego jest on przeciwwskazany u kobiet w ciąży, o ile nie istnieją odpowiednie alternatywne metody leczenia pozwalające zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i stosować się do zaleceń podanych w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcyjne, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia mykofenolanem mofetylu. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan mofetylu zdają sobie sprawę

z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji, a także potrzebę natychmiastowego skonsultowania się 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 jednocześnie 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

W celu ułatwienia uniknięcia ekspozycji płodu na mykofenolan i dostarczenia dodatkowych ważnych informacji dotyczących bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny zapewni materiały edukacyjne dla personelu medycznego. Materiały edukacyjne podkreślą ostrzeżenia dotyczące teratogennego działania mykofenolanu, udzielą porad na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem terapii i wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Pełna informacja dla pacjenta na temat ryzyka działania teratogennego oraz metod zapobiegania ciąży powinna zostać przekazana przez lekarza kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej.

Dodatkowe środki ostrożności

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

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z acyklowirem obserwowano większe stężenie acyklowiru w osoczu w porównaniu z podawaniem acyklowiru w monoterapii. Zmiany w farmakokinetyce (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie uważa się, że mają znaczenie kliniczne. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek następuje zwiększenie stężenia zarówno MPAG, jak i acyklowiru w osoczu, istnieje potencjalne niebezpieczeństwo konkurencji o sekrecję cewkową między mykofenolanem mofetylu i acyklowirem, jak i jego prekursorami, np. walacyklowirem, wskutek czego może nastąpić dalsze zwiększenie stężenia obu substancji.

Leki zobojętniające oraz inhibitory pompy protonowej (IPP): podczas jednoczesnego stosowania leków zobojętniających takich jak wodorotlenki glinu i magnezu oraz inhibitorów pompy protonowej w tym lansoprazolu i pantoprazolu z mykofenolanem mofetylu obserwowano zmniejszoną ekspozycję na MPA. Porównując odsetek odrzuconych przeszczepów lub odsetek utraty przeszczepu pomiędzy pacjentami przyjmującymi jednocześnie mykofenolan mofetylu i inhibitory pompy protonowej, a pacjentami przyjmującymi tylko mykofenolan mofetylu nie stwierdzono istotnych różnic. Dane te pozwalają odnieść powyższe w stosunku do wszystkich leków zobojętniających, ponieważ zmniejszona ekspozycja na lek podczas podawania mykofenolanu mofetylu jednocześnie z wodorotlenkami glinu i magnezu jest znacznie niższa niż podczas jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu z inhibitorami pompy protonowej.

Produkty lecznicze wpływające na krążenie wrotne wątroby (np. cholestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki): należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych, które wpływają

na krążenie wrotne wątroby, z uwagi na potencjalne ryzyko zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

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

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie ma wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast w przypadku zaprzestania jego stosowania w skojarzeniu z CsA, 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 -glukuronidazę w jelitach (np. antybiotyki z grupy aminoglikozydów, cefalosporyn, fluorochinolonu i penicyliny) mogą zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe MPAG / MPA, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia ekspozycji ogólnoustrojowej MPA. Dostępne są informacje dotyczące następujących antybiotyków:

Ciprofloksacyna i amoksyacylina 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 amoksyacyliny 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 ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

Norfloksacyna i metronidazol

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

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

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

Jednoczesne podawanie leków wpływających na glukuronidację MPA może zmieniać jego ekspozycję. Zalecana jest zatem ostrożność podczas podawania tych leków jednocześnie z lekiem Mykofenolan mofetylu Accord.

Izawukonazol

Podczas jednoczesnego podawania izawukonazolu obserwowano zwiększenie ekspozycji 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 izoformy 1A9 urydyno-5'-

difosforanu glukuronozylotransferazy (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: w oparciu o wyniki badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu i dożylnego podawania gancyklowiru oraz znany wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, przewiduje się, że jednoczesne podanie obu leków (które konkurują ze sobą o mechanizmy sekrecji cewkowej) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru. Nie należy spodziewać się istotnej zmiany farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest konieczna zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U pacjentów z niewydolnością nerek przyjmujących mykofenolan mofetylu jednocześnie z gancyklowirem lub jego prekursorami, np. walgancyklowirem, należy dokładnie stosować się do zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjentów uważnie monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne: podawanie mykofenolanu mofetylu jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie wpływu na ich farmakokinetykę ani farmakodynamikę (patrz punkt 5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny prowadziło do zmniejszenia ekspozycji (AUC_{0-12h}) na MPA o 18% do 70%. Zaleca się monitorowanie ekspozycji na MPA i odpowiednie dostosowanie dawki mykofenolanu mofetylu, w celu utrzymania klinicznej skuteczności, gdy równocześnie podaje się ryfampicynę.

Sewelamer: zmniejszenie wartości C_{max} i AUC_{0-12h} MPA o odpowiednio 30% i 25%, obserwowano podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z sewelamerem; nie stwierdzono żadnych następstw klinicznych (np. odrzucanie przeszczepu). Pomimo tego, zaleca się podawanie mykofenolanu mofetylu przynajmniej jedną godzinę przed zażyciem lub trzy godziny po przyjęciu sewelameru w celu zmniejszenia wpływu na wchłanianie MPA. Brak danych dotyczących jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu z innymi niż sewelamer lekami wiążącymi fosforany.

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

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia, 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 jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża:

Mykofenolan mofetylu jest przeciwwskazany w okresie ciąży, o ile nie ma odpowiedniej alternatywnej metody leczenia pozwalającej zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Leczenia nie należy rozpoczynać u kobiet, które nie dostarczyły ujemnego wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone użycie leku w ciąży (patrz punkt 4.3).

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 leczenia mykofenolanem mofetylu, kobiety 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, jeśli jest to klinicznie wymagane (np. po zgłoszeniu ewentualnej przerwy w antykoncepcji). Wyniki wszystkich testów ciążowych powinny zostać omówione z pacjentem. Pacjentki należy poinstruować o konieczności zgłoszenia się do lekarza niezwłocznie po zauważeniu objawów ciąży.

Mykofenolan jest silnym czynnikiem teratogennym u ludzi, powodującym zwiększone ryzyko wystąpienia poronień i wad wrodzonych w przypadku ekspozycji w okresie ciąży.

- Poronienia opisywano u 45-49% kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, w porównaniu do 12-33% pacjentów po przeszczepieniu narządów litych, leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- Na podstawie doniesień literaturowych, wady wrodzone występowały w przypadku 23-27% żywych urodzeń u kobiet narażonych na mykofenolan mofetylu w okresie ciąży (w porównaniu do 2-3% żywych urodzeń w ogólnej populacji oraz około 4-5% żywych urodzeń u biorców narządów litych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Wrodzone wady rozwojowe, w tym wady mnogie, obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w czasie ciąży. Najczęściej zgłaszano następujące wady:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe),
- wady wrodzone twarzy, takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hiperteloryzm oczny,
- nieprawidłowości oka (np. szczelina, *coloboma*),
- wrodzone wady serca, takie jak ubytek przegrody międzyprzedsionkowej i ubytek przegrody międzykomorowej,
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia),
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku),
- wady układu nerwowego, np. rozszczep kręgosłupa,
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki występowania następujących wad:

- małocze,
- wrodzona torbiel spłotu naczyńiówkowego,
- niewykształcenie przegrody przezroczystej,
- niewykształcenie nerwów węchowych.

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

Karmienie piersią:

Ograniczone dane wskazują, że kwas mykofenolowy przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez kwas mykofenolowy u dzieci karmionych piersią, stosowanie leczenia jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Mężczyźni

Ograniczone dostępne 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.

Płodność

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 krotnie większa niż ekspozycja w warunkach klinicznych po zastosowaniu zalecanej dawki 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz 1,3 – 2 krotnie większa niż ekspozycja, w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca.

W badaniach wpływu leku na płodność i reprodukcję u szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki leku wynoszącej 4,5 mg/kg na dobę wywoływało wady rozwojowe w pierwszym pokoleniu potomstwa (w tym wrodzony braku oczu, wrodzony braku zuchwy oraz wodogłowie) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki była równa około połowie wartości ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki i około jednej trzeciej wartości ekspozycji po podaniu dawki wynoszącej 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca. Nie obserwowano wpływu na płodność oraz parametry rozrodczości matek ani osobników z następnymi pokoleniami.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mykofenolan mofetylu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Leczenie może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub hipotensję i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych i (lub) najcięższych działań niepożądanych związanych z podawaniem mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami należały: biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%), zakażenie bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono także częstsze występowanie niektórych zakażeń (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie niepożądane są zgodne z następującą konwencją: 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 $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki, wątroby i serca.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach dotyczących leczenia mykofenolanem mofetylu u dorosłych i młodzieży lub odnotowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

Działanie niepożądane	Przeszczepienie nerki	Przeszczepienie wątroby	Przeszczepienie serca
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)			
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często	Bardzo często
Leukocytoza	Często	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często	Niezbyt często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Małopłytkowość	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Kwasica	Często	Często	Bardzo często
Hipercholesterolemia	Bardzo często	Często	Bardzo często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często

Hiperlipidemia	Często	Często	Bardzo często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często	Często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często	Często
Hiperurykemia	Często	Często	Bardzo często
Dna moczanowa	Często	Często	Bardzo często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często
Zaburzenia psychiczne			
Stan splątania	Często	Bardzo często	Bardzo często
Depresja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Bezsenność	Często	Bardzo często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często	Bardzo często
Lęk	Często	Bardzo często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego			
Zawroty głowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonia	Często	Często	Bardzo często
Parestezje	Często	Bardzo często	Bardzo często
Senność	Często	Często	Bardzo często
Drżenie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często	Często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Zaburzenia serca			
Tachykardia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często	Często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przełyku	Często	Często	Często
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często	Często
Wzdęcia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często	Często
Krwotok z przewodu	Często	Często	Często

pokarmowego			
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często	Często
Owrzodzenie ust	Często	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często	Często
Hipogammaglobulinemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często	Niezbyt często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często	Bardzo często
Żółtaczką	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Trądzik	Często	Często	Bardzo często
Łysienie	Często	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bóle stawów	Często	Często	Bardzo często
Oslabienie mięśni	Często	Często	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często	Bardzo często
Krwiomocz	Bardzo często	Często	Często
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Oslabienie	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn <i>de novo</i>	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory

U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym mykofenolanem mofetylu, jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). 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 co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje

U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdza, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe. W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki, 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 infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem Herpes simplex. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK, a także przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Cytopenie, w tym leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość i pancytopenia, to znane zagrożenia związane ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu i mogą one prowadzić lub przyczynić się do wystąpienia zakażeń i krwotoków (patrz punkt 4.4). Zgłaszano agranulocytozę i neutropenię; dlatego zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). Odnotowano przypadki niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, z których część zakończyła się zgonem.

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

U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzoną czynnością neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo” linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Najcięższymi zaburzeniami żołądka i jelit były owrzodzenie i krwotok, które są znanymi zagrożeniami związanymi ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu. W rejestracyjnych badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie wrzodów jamy ustnej, przełyku, żołądka, dwunastnicy i jelit, często powikłanych krwotokiem, a także krwawe wymioty, czarne stolce oraz krwotoczne postaci zapalenia żołądka i okrężnicy. Jednak najczęstszymi zaburzeniami żołądka i jelit były: biegunka, nudności i wymioty. Badanie endoskopowe pacjentów z biegunką związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu wykazało pojedyncze przypadki zaniku kosmków jelitowych (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość

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

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

Zgłaszano przypadki samoistnego poronienia u pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu, głównie w pierwszym trymestrze ciąży, patrz punkt 4.6.

Zaburzenia wrodzone

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan 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 z tych przypadków kończyły się zgonem. Pojawiły się również zgłoszenia rozstrzeni płuc u dzieci i dorosłych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano przypadki obrzęku, w tym obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy i nosznych. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn de novo, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Szczegółe grupy pacjentów

Dzieci i młodzież:

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oceniano w długoterminowym badaniu klinicznym, do którego włączono 33 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 do 18 lat, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 23 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Ogólnie profil bezpieczeństwa obserwowany u tych 33 dzieci i młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów narządów mięszszowych

Podobne obserwacje poczyniono w innym badaniu klinicznym, do którego włączono 100 biorców przeszczepu nerki z populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 18 lat. Rodzaj i częstość działań niepożądanych u pacjentów, którym doustnie podawano mykofenolan mofetylu w dawce 600 mg/m² pc. , maksymalnie 1 g/m² pc. dwa razy na dobę były na ogół porównywalne z rodzajem i częstością działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę. Podsumowanie częściej występujących działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2 poniżej:

Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych obserwowanych częściej w badaniu oceniającym mykofenolan mofetylu u 100 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki (dawkowanie ustalone w oparciu o wiek/powierzchnię ciała [600 mg/m² pc., do 1 g/m² BID.]

<u>Działanie niepożądane</u>	<u><6 lat (n=33)</u>	<u>6-11 lat (n=34)</u>	<u>12-18 lat (n=33)</u>
<u>(MedDRA)</u>			
<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>			

<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	<u>Bardzo często</u> (48,5%)	<u>Bardzo często</u> (44,1%)	<u>Bardzo często</u> (51,5%)
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>			
<u>Leukopenia</u>	<u>Bardzo często</u> (30,3%)	<u>Bardzo często</u> (29,4%)	<u>Bardzo często</u> (12,1%)
<u>Niedokrwistość</u>	<u>Bardzo często</u> (51,5%)	<u>Bardzo często</u> (32,4%)	<u>Bardzo często</u> (27,3%)
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>			
<u>Biegunka</u>	<u>Bardzo często</u> (87,9%)	<u>Bardzo często</u> (67,6%)	<u>Bardzo często</u> (30,3%)
<u>Wymioty</u>	<u>Bardzo często</u> (69,7%)	<u>Bardzo często</u> (44,1%)	<u>Bardzo często</u> (36,4%)

Na podstawie ograniczonych danych dla podzbioru (tj. 33 ze 100 pacjentów) stwierdzono większą częstość występowania ciężkiej biegunki (często, 9,1%) oraz kandydozy śluzówkowo-skórnej (bardzo często, 21,2%) u dzieci w wieku poniżej 6 lat w porównaniu z kohortą starszych dzieci i młodzieży, w której nie zgłoszono żadnego przypadku ciężkiej biegunki (0,0%), a kandydoza śluzówkowo-skórna występowała często (7,5%).

Przegląd dostępnego piśmiennictwa medycznego dotyczącego biorców przeszczepów wątroby i serca z populacji dzieci i młodzieży wykazuje, że rodzaj i częstość zgłaszanych działań niepożądanych są zgodne z tymi obserwowanymi u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych po transplantacji nerki.

Bardzo ograniczone dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu wskazują na większą częstość występowania następujących działań niepożądanych u pacjentów w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami (patrz punkt 4.4):

- chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, szczególnie potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna u pacjentów po przeszczepieniu serca
- zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym niedokrwistość i neutropenia u pacjentów po przeszczepieniu serca w wieku poniżej 6 lat w porównaniu ze starszymi pacjentami oraz w porównaniu z dziećmi i młodzieżą z grupy biorców przeszczepów wątroby/nerek
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka i wymioty.

Pacjenci w wieku poniżej 2 lat po przeszczepieniu nerki mogą być bardziej narażeni na zakażenia i zdarzenia w obrębie układu oddechowego w porównaniu ze starszymi pacjentami. Jednak dane te należy interpretować ostrożnie z uwagi na bardzo ograniczoną liczbę zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu dotyczących tych samych pacjentów cierpiących na wiele zakażeń.

W razie wystąpienia działań niepożądanych można rozważyć czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, jeśli będzie to konieczne klinicznie.

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z siedzibą pod adresem:
Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa : <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu preparatu do obrotu odnotowano przypadki przedawkowania mykofenolanu mofetylu. W ogromnej większości tych przypadków nie raportowano zdarzeń niepożądanych lub były one zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego i miały korzystny wynik. Jednak po wprowadzeniu do obrotu stwierdzono pojedyncze poważne przypadki, w tym przypadki śmiertelne.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może prowadzić do nadmiernego hamowania czynności układu immunologicznego oraz zwiększenia wrażliwości na zakażenia i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia neutropenii, należy przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.4).

Nie należy się spodziewać możliwości usunięcia klinicznego znacznych ilości MPA i MPAG za pomocą hemodializy. Leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina, mogą usunąć MPA przez zmniejszanie krążenia wrotnego wątroby produktu leczniczego (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. W związku z tym, że proliferacja limfocytów T i B jest wybitnie uzależniona od syntezy *de novo* puryn, podczas gdy inne rodzaje komórek mogą wykorzystywać szlaki alternatywne, cytostatyczne działanie MPA na limfocyty jest silniejsze niż na inne komórki.

Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje deprywacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesunęła aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mykofenolan mofetylu podany doustnie podlega szybkiemu, znacznemu wchłanianiu i jest całkowicie metabolizowany do aktywnego metabolitu, MPA. Hamowanie ostrego odrzucania przeszczepu nerki dowodzi, że immunosupresyjne działanie mykofenolanu mofetylu jest skorelowane ze stężeniem MPA. Średnia biodostępność mykofenolanu mofetylu podanego doustnie, określona na podstawie wartości AUC dla MPA wynosi 94% w stosunku do mykofenolanu mofetylu podanego dożylnie. Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wywiera wpływu na stopień wchłaniania (AUC dla MPA) mykofenolanu mofetylu podawanego w dawce 1,5 g dwa razy na dobę pacjentom po przeszczepieniu

nerki. Jakkolwiek, maksymalne stężenie MPA ($MPA C_{max}$) jest zmniejszone o 40% w obecności pokarmu. Po podaniu doustnym pomiar stężenia mykofenolanu mofetylu w osoczu nie jest możliwe.

Dystrybucja

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

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

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

Metabolizm

MPA jest metabolizowany przede wszystkim przez glukuronylotransferazę (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 mykofenolanu mofetylu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja

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

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

Krążenie jelitowo-wątrobowe utrudnia dokładne określenie parametrów dystrybucji MPA, stąd też można wskazać jedynie wartości pozorne. U zdrowych ochotników i pacjentów z chorobą autoimmunologiczną obserwowano przybliżone wartości klirensu wynoszące odpowiednio 10,6 L/h i 8,27 L/h oraz wartości okresu półtrwania wynoszące 17 godzin. U pacjentów po przeszczepieniu średnie wartości klirensu były większe (zakres 11,9-34,9 L/h), a średnie wartości okresu półtrwania krótsze (5-11 godzin), przy czym różnica między pacjentami po przeszczepieniu nerki, wątroby lub serca była niewielka. U poszczególnych pacjentów te parametry eliminacji różnią się w zależności od rodzaju stosowanego jednocześnie leczenia innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi, czasu po transplantacji, stężenia albumin w osoczu i czynności nerek. Czynniki te wyjaśniają, dlaczego obserwuje się zmniejszoną ekspozycję na mykofenolan, gdy mykofenolan mofetylu jest podawany jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.5) i dlaczego stężenia w osoczu mają tendencję do zwiększania się w czasie w porównaniu do tego, co obserwuje się bezpośrednio po transplantacji.

Szczególne grupy pacjentów:

Niewydolność nerek:

W badaniu dotyczącym pojedynczej dawki produktu leczniczego (każda grupa liczyła 6 osób), średnia wartość AUC dla MPA w osoczu obserwowana u pacjentów z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) była o 28 – 75% wyższa niż średnia wartość obserwowana u zdrowych ochotników lub pacjentów z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki była 3 – 6 krotnie wyższa u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek niż u osób z łagodną niewydolnością nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu podawania wielokrotnych dawek mykofenolanu mofetylu pacjentom z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźniona czynność nerki przeszczepionej:

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

Zaburzenia wątroby:

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

Dzieci i młodzież:

U 33 pediatrycznych biorców allogenicznych przeszczepów nerek ustalono, że dawką, po której przewidywano uzyskanie AUC_{0-12h} MPA najbardziej zbliżone do ekspozycji docelowej wynoszącej $27,2 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$ było $600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ oraz że dawki obliczane w oparciu o wyliczoną pc. ograniczały zmienność międzyosobniczą (współczynnik zmienności (CV)) o około 10%. Dlatego preferuje się ustalanie dawki raczej w oparciu o pc. , niż o masę ciała.

Parametry farmakokinetyczne oceniono u maksymalnie 55 pacjentów pediatrycznych po przeszczepieniu nerki (w wieku od 1 roku do 18 lat), którym podawano doustnie od 600 mg/m^2 do 1 g/m^2 mykofenolanu mofetylu dwa razy na dobę. Po podaniu takiej dawki osiągnięto wartości AUC dla MPA podobne do obserwowanych u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki, którym podawano mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu zgodnie z informacjami podanymi w Tabeli 3 poniżej. Wartości AUC dla MPA w tej grupie wiekowej dzieci i młodzieży były zbliżone we wczesnym i późnym okresie po przeszczepieniu.

W przypadku pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby przeprowadzono otwarte badanie bezpieczeństwa, tolerancji i farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu podawanego doustnie, z udziałem 7 pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny i którzy jednocześnie otrzymywali leczenie cyklosporyną i kortykosteroidem. Oszacowano dawkę, po której przewidywano uzyskanie ekspozycji $58 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$ w stabilnym okresie po transplantacji. Średnia \pm SD AUC_{0-12} (skorygowana względem dawki $600 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) wyniosła $47,0 \pm 21,8 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$, skorygowane C_{\max} wyniosło $14,5 \pm 4,21 \text{ mg/l}$, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wyniosła $0,75 \text{ h}$. Dlatego, aby osiągnąć w badanej populacji docelową wartość AUC_{0-12} wynoszącą $58 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$ w późnym okresie po transplantacji konieczne byłoby zastosowanie dawki z zakresu $740\text{-}806 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ dwa razy na dobę.

Porównanie wartości AUC MPA znormalizowanych względem dawki (600 mg/m² pc.) u 12 biorców przeszczepów nerek z populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat po 9 miesiącach od transplantacji z analogicznymi wartościami u 7 pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby [mediana wieku 17 miesięcy (zakres: 10-60 miesięcy w chwili włączenia do badania)] po 6 miesiącach i po okresie potransplantacyjnym wykazało, że dla takiej samej dawki wartości AUC były średnio o 23% mniejsze u pediatrycznych biorców przeszczepów wątroby niż u pediatrycznych biorców przeszczepów nerek. Jest to zgodne z potrzebą stosowania większych dawek u dorosłych biorców przeszczepów wątroby niż u dorosłych biorców przeszczepów nerek, aby osiągnąć taką samą ekspozycję.

U dorosłych biorców przeszczepów, którym podano takie same dawki mykofenolanu mofetylu, występuje podobna ekspozycja na MPA wśród biorców przeszczepów nerek i biorców przeszczepów serca. Zgodnie z ustalonym podobieństwem w ekspozycji na MPA pomiędzy pediatrycznymi i dorosłymi biorcami przeszczepów nerek po zastosowaniu dawek zalecanych dla każdej z tych grup, istniejące dane pozwalają wnioskować, że ekspozycja na MPA po zastosowaniu zalecanego dawkowania będzie podobna u pediatrycznych biorców przeszczepu serca i u dorosłych biorców przeszczepu serca.

Tabela 3 Średnie wyliczone parametry farmakokinetyki MPA według wieku i czasu po przeszczepieniu (nerki)

Grupa wiekowa (n)	Skorygowane C _{max} mg/l ^A średnia ± SD	Skorygowane AUC ₀₋₁₂ h•mg/l średnia ± SD (CI) ^A
7. doba		
<6 lat (17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 lat (16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 lat (21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
Wartość p ^B	-	-
<2 lat ^C (6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 lat (141)		27,2±11,6
Miesiąc 3.		
<6 lat (15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 lat (14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 lat (17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
Wartość p ^B	-	-
<2 lat ^C (4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 lat (104)		50,3±23,1
Miesiąc 9.		
<6 lat (12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 lat (11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 lat (14)	18,1±7,29	56,7±14,0
Wartość p ^B	0,004	-
<2 lat ^C (4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 lat (70)		53,5±18,3

AUC_{0-12h}= pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu dla zakresu czasu od 0 h do 12 h; CI=przedział ufności; C_{max}=stężenie maksymalne; MPA=kwas mykofenolowy; SD=odchylenie standardowe; n = liczba pacjentów; y=rok.

^A W pediatrycznych grupach wiekowych C_{max} i AUC_{0-12h} zostały skorygowane do dawki 600 mg/m² pc.(95% przedziały ufności (CI) wyłącznie dla AUC_{0-12h} w 7. dobie); w grupie dorosłych AUC_{0-12h} zostało skorygowane do dawki 1 g.

^B Wartość p odpowiada połączonej wartości p dla trzech głównych grup wiekowych i została odnotowana wyłącznie, jeśli jest istotna (p <0,05).

^C Grupa <2 lat jest podzbiorem grupy dzieci w wieku <6 lat: nie przeprowadzono porównań statystycznych.

^D n=20.

^E Dane dla jednego pacjenta były niedostępne z powodu błędów pobrania próbki.

^F n=16.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu ani jego metabolitów u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po transplantacji.

Pacjenci przyjmujący doustne środki antykoncepcyjne:

Przeprowadzono badanie, w którym podawano mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) jednocześnie z doustnym złożonym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg) 18 kobietom niepoddanym zabiegowi przeszczepienia (nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) przez kolejne 3 cykle menstruacyjne. Badanie to nie wykazało istotnego klinicznie wpływu mykofenolanu mofetylu na hamowanie owulacji przez doustne leki antykoncepcyjne.

Poziomy LH, FSH i progesteronu w surowicy nie uległy znacznym zmianom. Podawanie mykofenolanu mofetylu jednocześnie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wpływa w stopniu istotnym klinicznie na ich farmakokinetykę (patrz także punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Dwa testy genotoksyczności (przeprowadzone w warunkach *in vitro* na komórkach chłoniaka myszy oraz w warunkach *in vivo* – test mikrojąderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały potencjalną zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Efekty te mogą wynikać z farmakodynamicznego działania mykofenolanu mofetylu, tj. z hamowania syntezy nukleotydów w komórkach wrażliwych. Inne testy przeprowadzone w warunkach *in vitro* mające na celu wykrycie mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

W badaniach nad teratogennością u szczurów i królików resorpcja płodu oraz wady wrodzone występowały u szczurów przy dawce 6 mg/kg na dobę (w tym wrodzony brak oczu, wrodzony brak zuchwy oraz wodogłowie), a u królików przy dawce 90 mg/kg na dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek, takie jak nieprawidłowe położenie serca czy nerek oraz przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku występowania działania toksycznego u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek była w przybliżeniu równa lub nieznacznie mniejsza od połowy wartości ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki wynoszącej 2 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz była w przybliżeniu równa 0,3 wartości ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 3 g na dobę u pacjentów po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.6).

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

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że substancja czynna, MPA, może stwarzać ryzyko dla wód gruntowych w mechanizmie filtracji brzegowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mycofit, 500 mg, tabletki:

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon (K-90)

Hydroksypropyloceluloza

Talk oczyszczony

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 6 cPs

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

Indygotyna (E132)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Talk oczyszczony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Mycofit 500 mg pakowane są w blistry w opakowaniach po 50, 150 lub 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Tabletki powlekane Mycofit 500 mg są pakowane w białe, nieprzezroczyste blistry typu PVC/PVdC/Alu, które wraz z ulotką znajdują się w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16182

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

08.12.2009/ 20.04.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.03.2026