CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana zawiera 0,083 mmol (1,90 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w zapobieganiu ostremu odrzucaniu przeszczepów u dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w wieku od 1 roku do 18 lat) będących biorcami allogenicznych przeszczepów nerek, serca lub wątroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dorośli

Przeszczepienie nerki
Leczenie należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g podawany dwa razy na dobę (dawka dobowa 2 g).

Przeszczepienie serca
Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 5 dni po transplantacji. Dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu serca wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobowa 3 g).

Przeszczepienie wątroby
Przez pierwsze 4 dni po transplantacji 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 dwa razy na dobę (dawka dobowa 3 g)

Dzieci i młodzież (w wieku od 1 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.)), podawane doustnie, dwa razy na dobę (początkowa całkowita dawka dobowa 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 dobowa 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 dobowa wynosi 2 g lub 10 mL zawiesiny doustnej).

U pacjentów niezdolnych do połknięcia kapsułek ani tabletek i (lub) z pc. <1,25 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 m^2, mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach w dawce 750 mg dwa razy na dobę (dawka dobowa 1,5 g). Pacjenci, którzy mają pc. powyżej 1,5 m^2, mogą mieć przepisywany mykofenolan mofetylu w kapsułkach lub tabletkach w dawce 1 g dwa razy na dobę (dawka dobowa 2 g). W tej grupie wiekowej niektóre działania niepożądane występują z większą częstością niż u dorosłych (patrz punkt 4.8), dlatego może być potrzebne czasowe zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania leku; należy wziąć pod uwagę istotne czynniki kliniczne, włączając w to nasilenie reakcji.

<u>*Stosowanie w szczególnych grupach pacjentów*</u>

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

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

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów, u których występuje opóźnienie podjęcia czynności przez przeszczepioną nerkę w okresie pooperacyjnym (patrz punkt 5.2).
Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

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

Leczenie podczas epizodów odrzucania przeszczepu

<u>Dorośli</u>
Kwas mykofenolowy (MPA) jest czynnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie prowadzi do zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki

powlekane. Nie ma także podstaw do zmiany jego dawkowania po wystąpieniu odrzucania przeszczepionego serca. Brak dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

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 stosowania

Stosowanie doustne.

Środki ostrożności, jakie należy podjąć przed przygotowaniem do podania lub podaniem produktu leczniczego
Ze względu na to, że u szczurów i królików wykazano teratogenne działanie mykofenolan mofetylu, tabletek produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane nie należy kruszyć, aby uniknąć wdychania lub bezpośredniego kontaktu skóry lub błon śluzowych z proszkiem. W razie takiego kontaktu skórę należy dokładnie umyć wodą z mydłem, a oczy obmyć czystą wodą.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zakażenia
U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także mykofenolanem mofetylu, istnieje zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz posocznicy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują 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 wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) związana z wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zakończonych zgonem stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić zwiększone nasilenie objawów COVID-19 i

należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

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

Istnieją doniesienia o występowaniu rozstrzenia oskrzeli u dorosłych i dzieci otrzymujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zmiana mykofenolanu mofetylu na inny lek immunosupresyjny spowodowała poprawę funkcji układu oddechowego. Ryzyko rozstrzenia oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub z bezpośrednim działaniem na płuca. Odnotowano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i włóknienia płuc, niektóre zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się kontrolowanie stanu pacjentów, u których rozwijają się uporczywe objawy płucne, takie jak kaszel i duszność.

Krew i układ immunologiczny

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

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

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

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

Przewód pokarmowy

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

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

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

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

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

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

Monitorowanie stężenia terapeutycznego
W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) lub dla zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzykiem odrzucania, leczonych antybiotykami, po dodaniu lub odstawieniu leku wchodzącego w interakcje) właściwe może być monitorowanie stężenia terapeutycznego MPA.

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

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

Działanie teratogenne
Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na MMF w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23% do 27%). Z tego względu produkt Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane 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 produktem Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane. 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 podejrzewania ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)
Ze względu 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. Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne mykofenolanu (patrz punkt 5.3) kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymywanie 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
W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia narażenia płodu na działanie mykofenolanu mofetylu i dostarczenia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania, podmiot odpowiedzialny udostępni fachowym pracownikom służby zdrowia materiały edukacyjne. Mają one na celu podkreślenie ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu mofetylu, dostarczenie informacji o antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przedstawić kobietom w wieku rozrodczym i, jeśli to wskazane, mężczyznom pełną informację o ryzyku działania teratogennego i metodach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności
Pacjenci nie powinni być dawcami krwi w trakcie leczenia lub przez co najmniej 6 tygodni po odstawieniu mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia w trakcie leczenia lub przez 3 miesiące po odstawieniu mykofenolanu mofetylu.

Produkt Mycophenolate mofetil Sandoz 50 mg tabletki powlekane zawiera sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Produkty lecznicze wpływające na recyrkulację jelitowo-wątrobową (np. kolestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki)
Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych wpływających na recyrkulację jelitowo-wątrobową ze względu na możliwość zmniejszenia przez nie skuteczności mykofenolanu mofetylu.

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

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

Antybiotyki, które eliminują bakterie wytwarzające beta-glukuronidazę w jelicie (np. aminoglikozydy, cefalosporyny, fluorochinolony i penicyliny), mogą wpływać na krążenie jelitowo-wątrobowe MPAG/MPA, powodując w ten sposób zmniejszenie ekspozycji układowej na MPA. Dostępne są informacje dotyczące następujących antybiotyków:

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

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

Trimetoprym/sulfametoksazol
Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

Produkty lecznicze, które wpływają na proces glukuronidacji (np. izawukonazol, telmisartan)
Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na glukuronidację MPA może spowodować zmianę ekspozycji na MPA. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas stosowania tych produktów leczniczych z mykofenolanem mofetylu.

Izawukonazol
Podczas jednoczesnego stosowania z izawukonazolem obserwowano zwiększenie o 35% wartości $AUC_{0-\infty}$ dla MPA.

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież
Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Możliwe interakcje
Jednoczesne podawanie probenecydu i mykofenolanu mofetylu małpom zwiększa 3-krotnie wartość

AUC dla MPAG w osoczu. Inne substancje, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu w kanalikach nerkowych, mogą konkurować z MPAG i zwiększać w ten sposób stężenia MPAG w osoczu lub stężenia innej substancji podlegającej wydzielaniu kanalikowemu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu. Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne mykofenolanu (patrz punkt 5.3) kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane, w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymywanie się od współżycia. Poleca się jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża
Produkt Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego (patrz punkt 4.3).

Rozpoczynając terapię kobiety 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 Sandoz 500 mg tabletki powlekane 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 samoistnych poronień i wad wrodzonych.

- Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u 45-49% kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów miąższowych 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 z 2-3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządów miąższowych leczonych lekami immnunosupresyjnymi 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, małożuchwie 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:
- małoocze
- wrodzona torbiel splotu naczyniówki
- niewykształcenie przegrody przezroczystej
- niewykształcenie nerwu węchowego.

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

Karmienie piersią
Ograniczone dane pokazują, że kwas mykofenolowy przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych przez kwas mykofenolowy u dzieci karmionych piersią, stosowanie produktu leczniczego Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg tabletki powlekane 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 skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 3 miesiące 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 obsługiwania maszyn

Mykofenolan mofetylu wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Mykofenolan mofetylu może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub niedociśnienie i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania 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 należą biegunka (do 52,6%), leukopenia (do 45,8%), zakażenia bakteryjne (do 39,9%) i wymioty (do 39,1%). Stwierdzono również większą częstość niektórych rodzajów 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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po przeszczepieniu 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 (MedDRA)	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 czerwonokrwinkowa	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
Niedociśnienie	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 rzadko	Bardzo rzadko
Wysięk opłucnowy	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zwłóknienie płuc	Bardzo rzadko	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 pokarmowego	Często	Często	Często
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

Reakcje anafilaktyczne	Nieznana	Nieznana	Nieznana
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
Żółtaczka	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
Osłabienie 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			
Osłabienie	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 *de novo*	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory
U pacjentów, u których stosuje się schematy leczenia immunosupresyjnego 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, ale krócej niż 3 lata

Zakażenia
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 wsierdzia, 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 błon śluzowych *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 immunosupresyjnie, w tym mykofenolanem mofetylu, notowano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK oraz 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 przyczyniać się do wystąpienia zakażeń i krwotoków (patrz punkt 4.4). Opisywano przypadki agranulocytozy i neutropenii, dlatego zalecane jest regularne kontrolowanie pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu (patrz punkt 4.4). Istnieją doniesienia o przypadkach niedokrwistości aplastycznej i niewydolności szpiku kostnego u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, niektórych zakończonych zgonem.
Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i włóknienia płuc u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre zakończone zgonem. Istnieją również doniesienia o przypadkach rozstrzeni oskrzeli u dzieci i dorosłych.

Zaburzenia układu immunologicznego
U pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu razem z innymi lekami immunosupresyjnymi zgłaszano hipogammaglobulinemię.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano przypadki obrzęku, w tym obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy i moszny. 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.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych oceniano w długoterminowym badaniu klinicznym, do którego włączono 33 biorców przeszczepów nerek z grupy 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 miąższowych.

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/m^2 pc., maksymalnie 1 g/m^2 pc. dwa razy na dobę, były 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 ustalane w oparciu o wiek/powierzchnię ciała [600 mg/m^2 pc., do 1 g/m^2 BID.])

Działanie niepożądane (MedDRA) **Klasyfikacja układów i narządów**	**<6 lat (n=33)**	**6-11 lat (n=34)**	**12-18 lat (n=33)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często (48,5%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (51,5%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Leukopenia	Bardzo często (30,3%)	Bardzo często (29,4%)	Bardzo często (12,1%)
Niedokrwistość	Bardzo często (51,5%)	Bardzo często (32,4%)	Bardzo często (27,3%)
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często (87,9%)	Bardzo często (67,6%)	Bardzo często (30,3%)
Wymioty	Bardzo często (69,7%)	Bardzo często (44,1%)	Bardzo często (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,

wktórej 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.

Osoby w podeszłym wieku
Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat) zazwyczaj są narażone na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leku z powodu immunosupresji. U osób w podeszłym wieku, u których mykofenoaln mofetylu stanowi składową złożonego schematu immunosupresji, może być znacznie zwiększone, w porównaniu z młodszymi chorymi, ryzyko wystąpienia pewnych zakażeń (w tym narządowej postaci zakażenia wirusem CMV), krwawienia z przewodu pokarmowego oraz obrzęku płuc.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 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

Zgłoszenia dotyczące przedawkowania mykofenolanu mofetylu pochodzą z badań klinicznych oraz doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. 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 ciężkie przypadki, w tym przypadki śmiertelne

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać skłonność do zakażeń i hamować czynność szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W razie wystąpienia neutropenii należy przerwać podawanie mykofenolanu mofetylu lub zmniejszyć jego dawkę (patrz punkt 4.4).

Nie należy spodziewać się, że metodą hemodializy można usunąć klinicznie istotne ilości MPA

i MPAG. Leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak kolestyramina, mogą usunąć MPA przez zmniejszenie krążenia jelitowo-wątrobowego leku (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne.
Kod ATC: LO4AA06

Mechanizm działania
Mykofenolan mofetylu jest estrem 2-morfolinoetylowym kwasu mykofenolowego (MPA). MPA jest silnym, wybiórczym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu. Dzięki tym właściwościom hamuje szlak syntezy *de novo* nukleotydów guanozynowych bez wbudowywania się w cząsteczkę DNA.
Ponieważ synteza puryn *de novo* ma kluczowe znaczenie dla proliferacji limfocytów T i B, podczas gdy komórki innego typu mogą uruchamiać inne szlaki syntezy, MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.

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

Dystrybucja
W wyniku krążenia jelitowo-wątrobowego po około 6-12 godzinach od momentu podania produktu zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Zmniejszenie wartości AUC dla MPA o około 40% na skutek jednoczesnego podania kolestyraminy (4 g trzy razy na dobę) wskazuje na znaczny udział krążenia jelitowo-wątrobowego.
MPA w stężeniach istotnych klinicznie wiąże się z albuminami osocza w 97%.

We wczesnym okresie po transplantacji (<40 dni po przeszczepieniu) u chorych po przeszczepieniu nerki, serca lub wątroby średnie wartości AUC dla MPA są o około 30% mniejsze i wartości C_{max} o około 40% mniejsze w porównaniu do późnego okresu po transplantacji (3-6 miesięcy po przeszczepieniu).

Metabolizm
MPA jest metabolizowany głównie przy udziale transferazy glukuronowej (izoforma UGT1A9) do nieczynnego fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). *In vivo* MPAG jest ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie czynny i prawdopodobnie odpowiada

za niektóre działania niepożądane MMF (biegunka, leukopenia).

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

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

Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od kilku 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 uczestniczyć w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcje 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

Zaburzenia czynności nerek
W badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki (po 6 uczestników w grupie) średnia wartość AUC w osoczu dla MPA obserwowana u osób z ciężką, przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe <25 ml/min/1,73 m^2) była o 28-75% większa niż średnie wartości obserwowane u zdrowych ochotników lub osób z niewydolnością nerek mniejszego stopnia. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki była 3 do 6 razy większa u osób z ciężką niewydolnością nerek niż u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek lub zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi wydalania MPAG. Nie badano wielokrotnego stosowania dawek mykofenolanu mofetylu u osób z ciężką, przewlekłą niewydolnością nerek. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu serca lub wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

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

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

Dzieci i młodzież
U 33 biorców allogenicznych przeszczepów nerek z grupy dzieci i młodzieży ustalono, że dawką, po której przewidywano uzyskanie AUC_{0-12h} MPA najbardziej zbliżone do ekspozycji docelowej wynoszącej 27,2 h·mg/L, było 600 mg/m^2 pc. oraz że dawki obliczane w oparciu o wyliczaną pc. ograniczały zmienność międzyosobniczą (współczynnik zmienności (ang. *coefficient of variation*, CV)) o około 10%. Dlatego też preferowane jest dawkowanie w oparciu o pc., a nie w oparciu o masę ciała.

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

W przypadku biorców przeszczepów wątroby z grupy dzieci i młodzieży 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 h·mg/L w stabilnym okresie po transplantacji. Średnia ± SD AUC_{0-12} (skorygowana względem dawki 600 mg/m^2 pc.) wyniosła 47,0±21,8 h·mg/L, skorygowane Cmax wyniosło 14,5±4,21 mg/L, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wyniosła 0,75 h. Dlatego, aby osiągnąć w badanej populacji docelową wartość AUC0-12 wynoszącą 58 h·mg/L w późnym okresie po transplantacji konieczne byłoby zastosowanie dawki z zakresu 740-806 mg/m^2 pc. dwa razy na dobę.

Porównanie wartości AUC MPA znormalizowanych względem dawki (600 mg/m2 pc.) u 12 biorców przeszczepów nerek z grupy dzieci w wieku poniżej 6 lat po 9 miesiącach od transplantacji z analogicznymi wartościami u 7 biorców przeszczepów wątroby z grupy dzieci [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 biorców przeszczepów wątroby z grupy dzieci niż u biorców przeszczepów nerek z grupy dzieci. Jest to spójne z koniecznością stosowania wyższych dawek u dorosłych pacjentów po przeszczepie wątroby w porównaniu z dorosłymi pacjentami po przeszczepie nerki, 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 biorcami z grupy dzieci i młodzieży 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 biorców przeszczepu serca z grupy dzieci i młodzieży i u dorosłych biorców przeszczepu serca.

Tabela 3 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/m^2 pc. (95% przedziały ufności (Cl) 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 pediatrycznych 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.

Osoby w podeszłym wieku

Nie stwierdzono zmian w farmakokinetyce mykofenolanu mofetylu u osób w podeszłym wieku (≥65 lat) w porównaniu z młodszymi pacjentami po przeszczepieniu.

Pacjentki stosujące doustne środki antykoncepcyjne

Badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegowi transplantacji (i nieotrzymującym innych leków immunosupresyjnych) przez 3 kolejne cykle miesiączkowe podawano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) i złożone środki antykoncepcyjne, zawierające etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg) i lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg), nie wykazało klinicznie istotnego wpływu mykofenolanu mofetylu na skuteczność hamowania owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne.

Stężenia w surowicy LH, FSH i progesteronu nie ulegały znaczącym zmianom. Farmakokinetyka doustnych środków antykoncepcyjnych pozostała niezmieniona przez jednocześnie podawany mykofenolan mofetylu (patrz także punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

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

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon
Talk
Magnezu stearynian
Kroskarmeloza sodowa

Otoczka:
Opadry 20B50135:
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 50, 100, 120, 150, 180 i 250 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP, w tekturowym pudełku:
Wielkość opakowań: 50, 150 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 15629

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26.11.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.06.2026 r.