

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mycophenolat mofetil Sandoz 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje mofetilis mycophenolas 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,083 mmol (1,90 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Levandulově modré, bikonvexní potahované tablety, hladké na obou stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Mycophenolat mofetil Sandoz je indikován v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy k profylaxi akutní rejekce transplantátu u pacientů s alogenním transplantátem ledvin, srdce nebo jater.

4.2. Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Mycophenolat mofetil Sandoz může být zahájena a udržována pouze příslušně kvalifikovanými lékaři specialisty na transplantaci orgánů.

Dávkování

Použití u transplantace ledviny

Dospělí

Podávání perorálního přípravku Mycophenolat mofetil Sandoz musí být zahájeno do 72 hodin po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů s transplantací ledviny je 1,0 g podávaná dvakrát denně (denní dávka 2 g).

Pediatrická populace ve věku 2 až 18 let

Doporučená dávka mofetil-mykofenolátu je 600 mg/m² podávaná perorálně dvakrát denně (do maximální dávky 2 g denně). Mofetil-mykofenolát 500 mg tablety smějí být předepisovány pouze pacientům s povrchem těla větším než 1,5 m², v dávce 1 g dvakrát denně (denní dávka 2 g). Jelikož u této věkové skupiny se některé nežádoucí účinky vyskytují v porovnání s dospělými s větší frekvencí (viz bod 4.8), může být potřebné dočasné snížení dávky nebo přerušení léčby; zde bude nutno vzít v potaz relevantní klinické faktory včetně závažnosti reakce.

Pediatrická populace < 2 roky

U dětí ve věku do 2 let jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti. Tyto údaje ke stanovení doporučeného dávkování nepostačují, a proto se použití v této věkové skupině nedoporučuje.

Použití při transplantaci srdce

Dospělí

Podávání perorálního přípravku Mycophenolat mofetil Sandoz musí být zahájeno do 5 dnů po transplantaci. Doporučená dávka u pacientů s transplantací srdce je 1,5 g podávaná dvakrát denně (denní dávka 3 g).

Pediatrická populace

Pro pediatrické pacienty s transplantací srdce nejsou k dispozici žádné údaje.

Použití při transplantaci jater

Dospělí

První 4 dny po transplantaci jater musí být mykofenolát mofetil podáván intravenózně, podávání perorálního přípravku Mycophenolat mofetil Sandoz musí být zahájeno co nejdříve poté, jakmile může být snášen. Doporučená dávka u pacientů s transplantací jater je 1,5 g podávaná dvakrát denně (denní dávka 3 g).

Pediatrická populace

Pro pediatrické pacienty s transplantací jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Doporučená dávka je u starších pacientů s transplantací ledviny 1,0 g podávaná dvakrát denně a u starších pacientů s transplantací srdce nebo jater je vhodná dávka 1,5 g podávaná dvakrát denně.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s transplantací ledviny s těžkým chronickým postižením funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace < 25 ml/min/1,73 m²), mimo období bezprostředně po transplantaci, je nutno se vyhnout dávkám vyšším než 1 g podávaným dvakrát denně. Tyto pacienty je rovněž nutno pečlivě sledovat.

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantované ledviny po operaci není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Pro pacienty s transplantací srdce nebo jater s těžkým chronickým postižením funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

Závažná porucha jaterních funkcí

U pacientů s transplantací ledviny s těžkou chorobou jaterního parenchymu není úprava dávkování potřeba. Pro pacienty s transplantací srdce s těžkou chorobou jaterního parenchymu nejsou k dispozici žádné údaje.

Léčba v průběhu rejekčních epizod

Aktivním metabolitem mofetil-mykofenolátu je MPA (kyselina mykofenolová). Rejekce transplantované ledviny nepůsobí změny ve farmakokinetice MPA; úprava dávkování nebo přerušení léčby přípravkem Mycophenolat mofetil Sandoz není nezbytné. Neexistuje žádné opodstatnění pro úpravu dávky přípravku Mycophenolat mofetil Sandoz po rejekci transplantátu srdce. O farmakokinetice v průběhu rejekce transplantátu jater nejsou k dispozici žádné údaje.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje týkající se léčby pediatrické populace po první nebo refrakterní rejekci transplantátu.

Způsob podání

Perorální podání

Opatření, která je třeba přijmout před podáváním přípravku nebo zacházení s přípravkem

Vzhledem k tomu, že byl u mofetil-mykofenolátu prokázán teratogenní efekt u potkanů a králíků, tablety přípravku Mycophenolat mofetil Sandoz se nesmějí drtit.

4.3. Kontraindikace

- Mofetil-mykofenolát se nesmí podávat pacientům s hypersenzitivitou na mofetil-mykofenolát, mykofenolovou kyselinu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Byly pozorovány hypersenzitivní reakce na mofetil-mykofenolát (viz bod 4.8).
- Mofetil-mykofenolát nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné antikoncepční metody (viz bod 4.6).
- Léčba mofetil-mykofenolátem nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení těhotenského testu s negativním výsledkem, aby se vyloučila možnost podání v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).
- Mofetil-mykofenolát se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).
- Mofetil-mykofenolát se nesmí podávat kojícím ženám (viz bod 4.6).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Novotvary

Pacienti, kteří jsou léčeni imunosupresivními postupy zahrnujícími kombinace léčiv, včetně mofetil-mykofenolátu, jsou vystaveni zvýšenému riziku vývoje lymfomů a jiných malignit, především kožních forem (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika souvisí spíše s trváním a intenzitou imunosupresivní léčby než s užíváním některého z těchto specifických léků. Obecně lze poradit, že výskyt nádorů kůže lze minimalizovat omezením expozice slunečnímu světlu a UV záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

Infekce

Pacienti léčení imunosupresivy, včetně mofetil-mykofenolátu, mají vyšší riziko vzniku oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a protozoálních), fatálních infekcí a sepse (viz bod 4.8). Tyto infekce zahrnují reaktivaci latentních virovů, jako je reaktivace viru hepatitidy B nebo hepatitidy C a infekce způsobené polyomaviry (s virem BK asociovaná nefropatie a s JC virem asociovaná progresivní multifokální leukoencefalopatie PML). Případy hepatitidy v důsledku reaktivace hepatitidy B nebo hepatitidy C byly hlášeny u pacientů léčených imunosupresivy. Tyto infekce jsou často spojeny s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo fatálním stavům, které by měl lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo neurologickými symptomy. Kyselina mykofenolová má cytostatické účinky na B- a T-lymfocyty, proto může dojít ke zhoršení závažnosti průběhu onemocnění covid-19 a má být zvážen vhodný klinický postup.

U pacientů, kteří užívali mofetil-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla hlášena hypogamaglobulinémie v souvislosti s opakujícími se infekcemi. V některých z těchto případů, vedla změna léčby z mofetil-mykofenolátu na alternativní imunosupresivum k návratu hladin IgG v séru do normálního referenčního rozpětí. U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát, u kterých dochází ke vzniku opakujících se infekcí, je třeba stanovovat hladiny imunoglobulinů v séru. V případě přetrvávající, klinicky významné hypogamaglobulinémie má být zvážen vhodný klinický postup s ohledem na silné cytostatické účinky, které má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospělých a dětí, kteří užívali mofetil-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy, byla publikována hlášení případů bronchiektázie. V některých případech vedla změna léčby z přípravku mofetil-mykofenolát na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních příznaků. Riziko bronchiektázie může souviset s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly také hlášeny izolované případy intersticiální plicní nemoci a plicní fibrózy, některé končící úmrtím (viz bod 4.8). Je doporučeno, aby pacienti, u kterých dojde ke vzniku přetrvávajících plicních příznaků, jako je například kašel a dyspnoe, byli urychleně vyšetřeni.

Krevní a imunitní systém

Pacienti, kteří jsou léčeni mofetil-mykofenolátem, musejí být monitorováni na možnost výskytu neutropénie, která může souviset s působením samotného mofetil-mykofenolátu, souběžnými medikacemi, virovými infekcemi nebo určitou kombinací těchto příčin. U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem je nutné sledovat kompletní krevní obraz, první měsíc léčby jednou týdně, druhý a třetí měsíc dvakrát měsíčně a dále během prvního roku jednou měsíčně. Vývoj neutropenie (absolutní počet neutrofilů $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) může být důvodem k přerušení nebo ukončení léčby mofetil-mykofenolátem.

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem v kombinaci s dalšími imunosupresivními látkami byly zaznamenány případy čisté aplazie červené řady (PRCA). Mechanismus, jakým mofetil-mykofenolát indukuje PRCA, není znám. PRCA se může napravit snížením dávek nebo přerušením léčby mofetil-mykofenolátem. Změny v léčbě mofetil-mykofenolátem se u pacientů po transplantaci smějí provádět pouze pod příslušným dohledem, aby se minimalizovalo riziko odloučení štěpu (viz bod 4.8).

Pacienti užívající mofetil-mykofenolát musí být upozorněni, že je třeba okamžitě hlásit lékaři, pokud se objeví známky infekce, nečekané hematomy, krvácení nebo jakékoli další příznaky selhání kostní dřeně.

Pacienty je nutno poučit, že během léčby mofetil-mykofenolátem může být očkování méně účinné, a že k očkování nesmí být použita živá, atenuovaná vakcína (viz bod 4.5). Očkování proti chřipce může být přínosné. Předepisující lékař musí postupovat podle národních pokynů pro očkování proti chřipce.

Gastrointestinální trakt

Mofetil-mykofenolát je spojován se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků v trávicím traktu, včetně vzácných případů výskytu ulcerací v zažívacím traktu, krvácení a perforací, musí být pacientům s aktivním závažným onemocněním zažívacího traktu mofetil-mykofenolát podáván opatrně.

Mofetil-mykofenolát inhibitor IMDPH (inosinmonofosfátdehydrogenázy). Proto je nutné se vyvarovat jeho podávání pacientům se vzácnou dědičnou nedostatečností hypoxantinguaninfosforibosyltransferázy (HGPRT), jako je tomu u Lesch-Nyhanova a Kelley-Seegmillerova syndromu.

Interakce

Je třeba dávat pozor při přechodu z režimu kombinované terapie, jejíž součástí jsou imunosupresiva, která ovlivňují enterohepatální recirkulaci MPA, např. z cyklosporinu na jiná imunosupresiva, která tento účinek postrádají, např. takrolimus, sirolimus, belatacept nebo naopak, což může vést ke změnám expozice MPA. Léky, které ovlivňují enterohepatální cyklus MPA (např. cholestyramin, antibiotika) vzhledem k jeho potenciálnímu vlivu na snížení plazmatických hladin a účinnosti mofetil-mykofenolátu (viz též bod 4.5), má být použit s opatrností. Sledování hladiny MPA může být vhodné při změně kombinované terapie (např. z cyklosporinu na takrolimus nebo naopak) nebo k zajištění adekvátní imunosuprese u pacientů s vysokým imunologickým rizikem (např. riziko rejekce transplantátu, léčba antibiotiky, přidání nebo vysazení interagujícího přípravku).

Nedoporučuje se podávat mofetil-mykofenolát souběžně s azathioprinem, protože souběžné podávání těchto látek nebylo studováno.

Poměr riziko:přínos mofetil-mykofenolátu v kombinaci s takrolimem nebo sirolimem nebyl stanoven (rovněž viz bod 4.5).

Zvláštní populace

U starších pacientů může být, ve srovnání s osobami mladšími, zvýšené riziko nežádoucích účinků, jako jsou některé infekce (včetně invazivních onemocnění tkání způsobené cytomegalovirem) a gastrointestinální krvácení a plicní edém (viz bod 4.8).

Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost od 45 % do 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost od 23 % do 27 %) byly hlášeny následně po expozici mofetil-mykofenolátu v průběhu těhotenství.

Z tohoto důvodu je mofetil-mykofenolát kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky ve fertilním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem Mycophenolat mofetil Sandoz a musí být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy užívající mykofenolát mofetil rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k silným klinickým důkazům o vysokém riziku potratů a vrozených vad je třeba zabránit těhotenství během léčby. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem Mycophenolat mofetil Sandoz, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3), pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mofetil-mykofenolátu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mofetil-mykofenolátu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům – mužům.

Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

Mycophenolat mofetil Sandoz obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Acyklovir

Při podávání mofetil-mykofenolátu s acyklovirem byly v porovnání s podáváním každé z těchto látek samotných pozorovány vyšší plasmatické koncentrace acykloviru. Změny farmakokinetiky glukuronidu kyseliny mykofenolové (MPAG) (fenolový glukuronid kyseliny mykofenolové) (MPAG zvýšen o 8 %) byly minimální a nepovažují se za klinicky významné. Jelikož plasmatické koncentrace MPAG jsou stejně jako koncentrace acykloviru zvýšeny při zhoršení ledvinných funkcí, existuje možnost, že mofetil-mykofenolát a acyklovir, nebo jeho proléčiva, např. valacyklovir, budou soutěžit o tubulární sekreci, čímž může dojít k dalšímu zvýšení koncentrací obou látek.

Antacida a inhibitory protonové pumpy (PPIs)

Pokud byla antacida, jako hydroxidy hliníku a hořčiku, a inhibitory protonové pumpy, včetně lansoprazolu a pantoprazolu, podávána současně s mofetil-mykofenolátem, byla pozorována snížená expozice kyselině mykofenolové. Při srovnávání výskytu rejekce transplantátu nebo ztráty štěpu u pacientů užívajících mofetil-mykofenolát s inhibitory protonové pumpy s pacienty užívajícími pouze mofetil-mykofenolát nebyly zaznamenány významné rozdíly. Tyto údaje podporují extrapolaci tohoto

nálezu na všechna antacida, neboť snížení expozice v případech, kdy se mofetil-mykofenolát podával společně s hydroxidy hliníku a hořčíku, je významně nižší, než když se mofetil-mykofenolát podával společně s inhibitory protonové pumpy.

Léčivé přípravky interferující s enterohepatální recirkulací (např. cholestyramin, cyklosporin A, antibiotika)

Při současném podávání mofetil-mykofenolátu s léčivými přípravky interferujícími s enterohepatální recirkulací je třeba zvýšené opatrnosti vzhledem k možnému snížení účinnosti přípravku Mycophenolat mofetil Sandoz.

Cholestyramin

Po podání jediné dávky 1,5 g mofetil-mykofenolátu normálním zdravým subjektům, kterým byly předtím třikrát denně podávány 4 g cholestyraminu po dobu 4 dní došlo ke 40% poklesu AUC kyseliny mykofenolové (viz bod 4.4 a bod 5.2). Při současném podávání je nutno kvůli potenciálu snížit účinnost mykofenolátu postupovat opatrně.

Cyklosporin A

Farmakokinetika cyklosporinu A (CsA) není ovlivněna podáním mofetil-mykofenolátu. Naopak, je-li souběžně podáváná léčba cyklosporinem ukončena, lze očekávat vzestup AUC MPA přibližně o 30 %.

CsA ovlivňuje enterohepatální recirkulaci MPA, u pacientů po transplantaci ledvin vedlo souběžné podávání mofetil-mykofenolátu a CsA ke snížení expozice MPA o 30-50 % ve srovnání s pacienty, kteří dostávali kombinaci sirolimu a obdobných dávek mofetil-mykofenolátu (viz též bod 4.4). Naopak změny expozice MPA se očekávají při přechodu pacientů z CsA na některé z imunosupresiv, které neovlivňují enterohepatální cyklus MPA.

Antibiotika eliminující bakterie produkující β -glukuronidázu ve střevě (například skupiny aminoglykosidů, cefalosporinů, fluorochinolonů a antibiotik penicilinového typu) mohou reagovat s enterohepatální recirkulací MPAG / MPA, což vede ke snížení systémové expozice MPA. K dispozici jsou informace týkající se následujících antibiotik:

Ciprofloxacin nebo amoxicilin s kyselinou klavulanovou

U příjemců renálního transplantátu bylo ve dnech bezprostředně následujících po zahájení perorální terapie ciprofloxacinem nebo amoxicilinem s kyselinou klavulanovou zaznamenáno snížení koncentrace (minimální koncentrace v rovnovážném stavu) MPA o přibližně 50 % ve srovnání s koncentracemi před zahájením léčby těmito antibiotiky. Při pokračování v terapii antibiotiky mají tyto účinky tendenci se snižovat a ustanou během několika dnů po jejím přerušení. Změny hladin nemusí přesně znázorňovat změny v celkové expozici MPA, proto by změna dávkování přípravku Mycophenolat mofetil Sandoz neměla být obvykle nutná v nepřítomnosti klinických známek dysfunkce štěpu. Nicméně během kombinované terapie a krátce po ukončení antibiotické terapie má být prováděno pečlivé klinické sledování.

Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovolníků nebylo pozorováno žádné významné ovlivnění při podání přípravku Mycophenolat mofetil Sandoz souběžně s norfloxacinem nebo metronidazolem. Při podávání kombinace norfloxacinu a metronidazolu byla po jedné dávce přípravku Mycophenolat mofetil Sandoz snížena expozice MPA přibližně o 30 %.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Nebyl pozorován žádný vliv na biologickou dostupnost MPA.

Léčivé přípravky, které ovlivňují glukuronidaci (např. isavukonazol, telmisartan)

Současné podávání léků ovlivňujících glukuronidaci MPA může změnit expozici MPA. Při současném podávání těchto léků s přípravkem Mycophenolat mofetil Sandoz je doporučeno postupovat s opatrností.

Isavukonazol

Při současném podávání isavukonazolu byl pozorován nárůst AUC_{0-∞} MPA o 35 %.

Telmisartan

Souběžné podávání telmisartanu s mofetil-mykofenolátem vede ke snížení koncentrace MPA přibližně o 30 %. Telmisartan mění eliminaci MPA zvýšením exprese PPAR gama (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), což vede ke zvýšené expresi a aktivitě UGT1A9. Při porovnání míry odmítnutí transplantátu, ztráty štěpu nebo profilu nežádoucích účinků mezi pacienty léčenými mofetil-mykofenolátem s nebo bez souběžného podávání telmisartanu, nebyly pozorovány žádné klinické následky na farmakokinetiku lékové interakce.

Gancyklovir

Na základě výsledků studie jednorázového podání doporučených dávek perorálního mofetil-mykofenolátu a intravenózního gancykloviru a známých účinků zhoršení funkce ledvin na farmakokinetiku mykofenolátu (viz bod 4.2) a gancykloviru se předpokládá, že souběžné podání těchto látek (které soutěží o stejné mechanismy renální tubulární sekrece) povede ke zvýšení koncentrace MPAG a gancykloviru. Nepředpokládá se žádná podstatná změna farmakokinetiky kyseliny mykofenolové, přičemž úprava dávky mofetil-mykofenolátu není potřebná. U pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým jsou podávány mofetil-mykofenolát a gancyklovir nebo jeho proléčiva, např. valgancyklovir, je nutno sledovat dávková doporučení a pacienty pečlivě sledovat.

Perorální kontraceptiva

Farmakokinetika a farmakodynamika perorálních kontraceptiv nebyla současným podáváním mofetil-mykofenolátu ovlivněna (také viz bod 5.2).

Rifampicin

U pacientů, kteří rovněž neužívají cyklosporin, vedlo současné podávání mofetil-mykofenolátu a rifampicinu ke snížení expozice kyselině mykofenolové (AUC_{0-12h}) o 18 až 70 %. Doporučuje se monitorovat hladiny expozice kyselině mykofenolové a podle toho upravit dávky mofetil-mykofenolátu tak, aby se při současném podávání rifampicinu zachovala klinická účinnost.

Sevelamer

Při podávání mofetil-mykofenolátu souběžně se sevelamerem byl pozorován pokles C_{max} a AUC₀₋₁₂ kyseliny mykofenolové o 30 %, resp. 25 % bez jakýchkoli klinických následků (tj. rejekce štěpu). Doporučuje se však podávat mofetil-mykofenolát aspoň hodinu před nebo tři hodiny po užití sevelameru, aby byl minimalizován vliv na absorpci kyseliny mykofenolové. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání mofetil-mykofenolátu s jinými látkami vázajícími fosfát, než je sevelamer.

Takrolimus

U pacientů po transplantaci jater, u nichž byla zahájena léčba mofetil-mykofenolátem a takrolimem, nemělo současné podávání takrolimu významný vliv na AUC ani na C_{max} kyseliny mykofenolové, což je účinný metabolit mofetil-mykofenolátu. Naproti tomu při podání opakovaných dávek mofetil-mykofenolátu (1,5 g dvakrát denně) pacientům po transplantaci jater užívajícím takrolimus došlo ke zvýšení AUC takrolimu přibližně o 20 %. U pacientů po transplantaci ledvin se nezdálo, že by koncentrace takrolimu byly mofetil-mykofenolátem ovlivněny (viz též bod 4.4).

Živé vakcíny

Pacientům se sníženou imunitní odpovědí by neměly být podávány živé vakcíny. Protilátková odpověď na jiné typy vakcín může být snížena (viz též bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Potenciální interakce

Současné podávání probenecidu s mofetil-mykofenolátem opicím trojnásobně zvyšuje plasmatickou AUC glukuronidu kyseliny mykofenolové. Jiné látky, o kterých je známo, že podstupují renální tubulární sekreci, tedy mohou s glukuronidem kyseliny mykofenolové soutěžit a tím zvýšit plasmatické

koncentrace glukuronidu kyseliny mykofenolové nebo může dojít ke zvýšení koncentrace oné jiné látky podstupující tubulární sekreci.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Během užívání mykofenolátu je třeba zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem Mycophenolat mofetil Sandoz v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3); pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány.

Těhotenství

Mycophenolat mofetil Sandoz je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.3).

Ženy v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomy zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeny o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby přípravkem Mycophenolat mofetil Sandoz musí být u žen ve fertilním věku provedeny dva negativní těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml. Je doporučeno provést druhý test 8 - 10 dní po prvním testování. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8 až 10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantačních orgánů), musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8 -10 dní později.

Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou. Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen se zvýšeným rizikem výskytu případu spontánních potratů a vrozených malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mofetil-mykofenolátu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 a 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy, než je mofetil-mykofenolát.
- Dle lékařské literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mofetil-mykofenolátu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy, než je mofetil-mykofenolát).

U dětí žen, které byly během těhotenství vystaveny mofetil-mykofenolátu v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v postmarketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější ucho), atřezie zevního zvukovodu (střední ucho);
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity;
- Abnormality očí (např. kolobom);
- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa;
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie);
- Tracheoezofageální malformace (např. atřezie jícnu);
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida;
- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie;
- Vrozená cysta plexus chorioideus
- Ageneze septum pellucidum
- Ageneze čichového nervu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Podle omezených údajů je kyselina mykofenolová vylučována do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků způsobených kyselinou mykofenolovou u kojených dětí je přípravek Mycophenolat mofetil Sandoz kontraindikován u kojících matek (viz bod 4.3).

Muži

Omezené klinické důkazy nepoukazují na zvýšené riziko vrozených vad nebo potratu po expozici otce mofetil-mykofenolátu.

MPA je silný teratogen. Není známo, zda je MPA přítomen ve spermatu. Výpočty na základě informací získaných od zvířat ukazují, že maximální množství MPA, které by mohlo být potenciálně přeneseno na ženu je tak nízké, že je nepravděpodobný jakýkoliv účinek. Ukázalo se, že mykofenolát je ve studiích se zvířaty genotoxický při koncentracích překračujících expozice u lidí během léčby pouze o malé rozpětí, takže riziko genotoxických účinků na spermatické buňky nemůže být zcela vyloučeno.

Doporučuje se proto následující opatření: sexuální aktivní muži nebo jejich partnerky mají během léčby pacienta a po dobu 90 dní po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem užívat spolehlivou antikoncepci.

Muži v reprodukčním věku mají být informováni kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem o možných rizicích při zplodění dítěte.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mofetil-mykofenolát má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Mofetil-mykofenolát může vyvolávat ospalost, zmatenost, závrať, třes nebo nízký krevní tlak, pacientům se proto doporučuje opatrnost při řízení nebo obsluze strojů.

4.8. Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mofetil-mykofenolátužívalo odhadem celkem 1 557 pacientů v rámci pěti klinických hodnocení k prevenci akutní rejekce orgánu. 991 z těchto pacientů bylo zařazeno do tří renálních studií, 277 do jedné hepatické studie a 289 do jedné kardiostudie. Komparátorem v hepatické studii a kardiostudii a ve dvou renálních studiích byl azatioprin, třetí renální studie byla kontrolovaná placebem. Pacienti ve všech studijních ramenech zároveň dostávali cyklosporin a kortikosteroidy. Typy nežádoucích účinků hlášených po uvedení mofetil-mykofenolátuna trh jsou podobné těm, které byly hlášeny v kontrolovaných transplantačních renálních studiích, kardiostudii a hepatické studii.

Nejčastějšími a/nebo nejzávažnějšími nežádoucími účinky v souvislosti s podáním mofetil-mykofenolátu v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy byly průjem, leukopenie, sepse a zvracení. Také je průkazně zvýšená frekvence výskytu některých druhů infekcí (viz bod 4.4).

Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky z klinických hodnocení a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů (SOC) MedDRA a kategorií četnosti. Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientů); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ pacientů); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ pacientů) a velmi vzácné

(< 1/10 000 pacientů). Četnost výskytu se uvádí zvlášť pro pacienty po transplantaci ledvin, jater a srdce kvůli velkým rozdílům v četnosti výskytu některých nežádoucích účinků v různých transplantačních indikacích.

Tabulka 1.

Nežádoucí účinek (MedDRA)	Transplantace ledvin n = 991	Transplantace jater n = 277	Transplantace srdce n = 289
Třídy orgánových systémů	Četnost	Četnost	Četnost
Infekce a infestace			
Bakteriální infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mykotické infekce	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Protozoární infekce	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Virové infekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
Kožní benigní novotvar	Časté	Časté	Časté
Lymfom	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Lymfoproliferativní porucha	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Kožní nádorové onemocnění	Časté	Méně časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
Anémie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Čistá aplázie červené řady	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Selhání kostní dřeně	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Velmi časté
Leukocytóza	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Leukopenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pancytopenie	Časté	Časté	Méně časté
Pseudolymfom	Méně časté	Méně časté	Časté
Trombocytopenie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy			
Acidóza	Časté	Časté	Velmi časté
Hypercholesterolemie	Velmi časté	Časté	Velmi časté
Hyperglykémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperkalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hyperlipidémie	Časté	Časté	Velmi časté
Hypokalcémie	Časté	Velmi časté	Časté
Hypokalémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypomagnezémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypofosfatémie	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Hyperurikémie	Časté	Časté	Velmi časté
Dna	Časté	Časté	Velmi časté

Nežádoucí účinek (MedDRA)			
Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin n = 991	Transplantace jater n = 277	Transplantace srdce n = 289
Snížení tělesné hmotnosti	Časté	Časté	Časté
Psychiatrické poruchy			
Zmatenost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Deprese	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Nespavost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Agitovanost	Méně časté	Časté	Velmi časté
Úzkost	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Abnormální myšlení	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy nervového systému			
Závrať	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Bolest hlavy	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertonie	Časté	Časté	Velmi časté
Parestezie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Somnolence	Časté	Časté	Velmi časté
Třes	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Křeče	Časté	Časté	Časté
Dysgeuzie	Méně časté	Méně časté	Časté
Srdeční poruchy			
Tachykardie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Cévní poruchy			
Hypertenze	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypotenze	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Lymfokéla	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Žilní trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatace	Časté	Časté	Velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Bronchiektázie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
Kašel	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dušnost	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Intersticiální plicní onemocnění	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Pleurální výpotek	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Plicní fibróza	Velmi vzácné	Méně časté	Méně časté
Gastrointestinální poruchy			
Břišní distenze	Časté	Velmi časté	Časté
Bolest břicha	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Kolitida	Časté	Časté	Časté
Zácpa	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Nechutenství	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Průjem	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Dyspepsie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Ezofagitida	Časté	Časté	Časté

Nežádoucí účinek (MedDRA)			
Třídy orgánových systémů	Transplantace ledvin n = 991	Transplantace jater n = 277	Transplantace srdce n = 289
Řihání	Méně časté	Méně časté	Časté
Nadýmání	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Gastritida	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální krvácení	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinální vřed	Časté	Časté	Časté
Hyperplazie dásně	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vředy v ústech	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Pankreatitida	Méně časté	Časté	Méně časté
Stomatitida	Časté	Časté	Časté
Zvracení	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita	Méně časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémie	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest			
Zvýšená koncentrace alkalické fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina krevní laktátdehydrogenázy	Časté	Méně časté	Velmi časté
Zvýšené jaterní enzymy	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hepatitida	Časté	Velmi časté	Méně časté
Hyperbilirubinémie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Žloutenka	Méně časté	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Akné	Časté	Časté	Velmi časté
Alopecie	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Hypertrofie kůže	Časté	Časté	Velmi časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Artralgie	Časté	Časté	Velmi časté
Svalová slabost	Časté	Časté	Velmi časté
Poruchy ledvin a močových cest			
Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Zvýšení hladiny močoviny v krvi	Méně časté	Velmi časté	Velmi časté
Hematurie	Velmi časté	Časté	Časté
Poškození ledvin	Časté	Velmi časté	Velmi časté

Nežádoucí účinek (MedDRA)	Transplantace ledvin n = 991	Transplantace jater n = 277	Transplantace srdce n = 289
Třídy orgánových systémů			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Astenie	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Mrazení	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Otok	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Hernie	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Malátnost	Časté	Časté	Časté
Bolest	Časté	Velmi časté	Velmi časté
Horečka	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory <i>de novo</i> syntézy purinů	Méně časté	Méně časté	Méně časté

Poznámka: ve studiích fáze III pro prevenci rejekce transplantátu ledviny, srdce a jater bylo léčeno 991 (2 g/3 g mofetil-mykofenolátu denně), 289 (3 g mofetil-mykofenolátu denně) resp. 277 (2 g i.v. / 3 g perorálně mofetil-mykofenolátu denně) pacientů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pacienti léčení imunosupresivy včetně kombinací léčivých přípravků zahrnujících mofetil-mykofenolát, jsou vystaveni zvýšenému riziku výskytu lymfomů a dalších malignit, především na kůži (viz bod 4.4). Údaje o bezpečnosti ze tříletého sledování u pacientů po transplantaci ledvin nebo srdce neprokázaly žádné neočekávané změny incidence malignit ve srovnání s údaji z ročního sledování. Pacienti po transplantaci jater byli sledováni déle než rok, ale méně než 3 roky.

Infekce

Všichni pacienti léčení imunosupresivy jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku bakteriální, virové a mykotické infekce (z nichž některé mohou vést ke smrti) včetně infekcí způsobených oportunními agens a reaktivací latentních virů. Riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejzávažnějšími infekcemi byly sepse, peritonitida, meningitida, endokarditida, tuberkulóza a atypická mykobakteriální infekce. Nejčastější oportunní infekce zaznamenané u pacientů užívajících mofetil-mykofenolát (2 g nebo 3 g denně) s dalšími imunosupresivy v kontrolovaných klinických studiích u pacientů po transplantaci ledvin, transplantaci srdce nebo jater při sledování po dobu nejméně 1 roku byly kandidóza kůže a sliznic, CMV virémie/syndrom a herpes simplex. CMV virémie/syndrom byly zaznamenány u 13,5 % pacientů. U pacientů léčených imunosupresivy včetně mykofenolát-mofetilu byly hlášeny případy nefropatie spojené s infekcí BK virem a případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) spojené s infekcí JC virem.

Poruchy krve a lymfatického systému

Známými riziky spojenými s mofetil-mykofenolátem, které mohou vést nebo přispívat ke vzniku infekcí a krvácení, jsou cytopenie včetně leukopenie, anémie, trombocytopenie a pancytopenie (viz bod 4.4). Byly hlášeny agranulocytóza a neutropenie; doporučuje se proto pravidelné sledování pacientů užívajících mofetil-mykofenolát (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy agranulocytózy a neutropénie, proto se doporučuje u pacientů užívajících mofetil-mykofenolát pravidelné sledování (viz bod 4.4). U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem byly hlášeny případy výskytu aplastické anémie a selhání kostní dřeně, některé případy končily smrtí.

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA) (viz bod 4.4).

Ojedinelé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie, byly pozorovány u pacientů léčených mofetil-mykofenolátem. Tyto změny nejsou spojovány s poruchou funkce neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat posun doleva (left shift) zralosti neutrofilů při hematologických vyšetřeních, které pak mohou být chybně interpretovány jako příznaky infekce u imunosuprimovaných pacientů, mezi něž patří i pacienti užívající mofetil-mykofenolát.

Gastrointestinální poruchy

Nejzávažnějšími gastrointestinálními poruchami byly vředy a krvácení, která představují známá rizika spojená s mofetil-mykofenolátem. Během klíčových klinických hodnocení byly často hlášeny vředy v ústech, jícnu, žaludku, dvanáctníku a střevech, často komplikované krvácením, a hemateméza, meléna a krvácivé formy gastritidy a kolitidy. Nejčastějšími gastrointestinálními poruchami byly ale průjem, nauzea a zvracení. Při endoskopickém vyšetření pacientů s průjmem spojeným s mofetil-mykofenolátem byly zjištěny ojedinělé případy střevní vilózní atrofie (viz bod 4.4).

Hypersenzitivita

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně angioedému a anafylaxe.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mofetil-mykofenolátu, především v prvním trimestru, viz bod 4.6.

Kongenitální poruchy

Po uvedení na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen vystavených účinku mofetil-mykofenolátu v kombinaci s dalšími imunosupresivy, viz bod 4.6.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

U pacientů léčených mofetil-mykofenolátem v kombinaci s dalšími imunosupresivy byly ojediněle hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění a plicní fibrózy, z nichž některé byly fatální. U dětí a dospělých byla také hlášena bronchiektázie.

Poruchy imunitního systému

U pacientů užívajících mofetil-mykofenolát v kombinaci s jinými imunosupresivy byly hlášeny případy hypogamaglobulinémie (frekvence není známá).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Během klíčových studií byl velmi často hlášen otok včetně periferního otoku, otoku obličeje a skrota. Dále byla velmi často hlášena bolest pohybového aparátu, jako je myalgie a bolest v zátylku a zádech.

Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory *de novo* syntézy purinů byl popsán v době po uvedení přípravku na trh jako paradoxní prozánětlivá reakce spojená s mofetil-mykofenolátem a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horečkou, artralgií, artritidou, bolestí svalů a zvýšenými zánětlivými markery. Případy z literatury ukázaly rychlé zlepšení po ukončení léčby.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Druh a četnost výskytu nežádoucích účinků v klinické studii s 92 pacienty ve věkovém rozmezí od 2 do 18 let, kterým bylo perorálně podáváno 600 mg/m² mofetil-mykofenolátu dvakrát denně, byly

obecně podobné nežádoucím účinkům, které byly zaznamenány u dospělých pacientů, kterým byl podáván mofetil-mykofenolát v dávce 1 g dvakrát denně. Výjimku tvoří dětští pacienti, především děti mladší 6 let, u kterých byl častější výskyt průjmu, sepse, leukopenie, anémie a infekce, ve srovnání s dospělými pacienty.

Starší pacienti

U starších pacientů (≥ 65 let) je obecně zvýšené riziko rozvoje nežádoucích účinků v důsledku imunosuprese. Starší pacienti, a to především ti, kteří užívají mofetil-mykofenolát jako součást imunosupresivní léčby, jsou ve srovnání s mladšími pacienty vystaveni zvýšenému riziku vzniku některých infekcí (včetně cytomegalovirových invazivních onemocnění tkání) a zvýšenému riziku krvácení do zažívacího traktu a plicního edému.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

Předávkování mofetil-mykofenolátem bylo hlášeno v klinických studiích i po uvedení přípravku na trh. V mnoha případech nebylo spojeno s žádnými nežádoucími účinky. V případech, kdy byly při předávkování hlášeny nežádoucí účinky, nepřekračovaly známý bezpečnostní profil léčivého přípravku.

Předpokládá se, že předávkování mofetil-mykofenolátem by se mohlo projevit nadměrnou supresí imunitního systému a zvýšením vnímavosti k infekcím a supresí kostní dřeně (viz bod 4.4). Dojde-li k výskytu neutropenie, musí být podávání přípravku mofetil-mykofenolátu přerušeno nebo musí být snížena dávka (viz bod 4.4).

Nelze očekávat, že by klinicky významné množství kyseliny mykofenolové nebo MPAG bylo možno odstranit hemodialýzou. Sekvestranty žlučových kyselin, např. cholestyramin, mohou odstraňovat kyselinu mykofenolovou prostřednictvím omezení enterohepatické recirkulace léčiva (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, ATC kód: LO4AA06.

Mechanismus účinku

Mofetil-mykofenolát je 2-morfolinoethylester kyseliny mykofenolové. Kyselina mykofenolová je mocným, selektivním, nekompetitivním a reversibilním inhibitorem inosinmonofosfátdehydrogenázy, a inhibuje tudíž syntézu guanosinových nukleotidů de novo bez inkorporace do DNA.

Protože proliferace T- a B-lymfocytů je kriticky závislá na de novo syntéze purinů, zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou cestu syntézy purinových nukleosidů, má kyselina mykofenolová silnější cytostatické účinky na lymfocyty než na jiné buňky.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání podstupuje mofetil-mykofenolát rychlou a rozsáhlou absorpci a kompletní presystémovou metabolizaci na aktivní metabolit, kyselinu mykofenolovou. Jak je doloženo potlačením akutní rejekce po transplantaci ledviny, je imunosupresivní aktivita mofetil-mykofenolátu v korelaci s koncentrací kyseliny mykofenolové. Střední hodnota biologické dostupnosti perorálního

mofetil-mykofenolátu, na základě AUC kyseliny mykofenolové, je ve vztahu k intravenózně podanému mofetil-mykofenolátu 94 %. Potrava nemá na rozsah absorpce (AUC kyseliny mykofenolové) mofetil-mykofenolátu žádný vliv, pokud je mofetil-mykofenolát pacientům po transplantaci ledviny podáván v dávce 1,5 g dvakrát denně. $C_{\max}$ kyseliny mykofenolové je však za přítomnosti potravy snížena o 40 %.

Mofetil-mykofenolát není v plasmě po perorálním podání systémově měřitelný.

Distribuce

V důsledku enterohepatální recirkulace se obvykle přibližně 6 až 12 hodin po podání dávky objevují sekundární vzestupy plasmatických koncentrací kyseliny mykofenolové. Snížení AUC kyseliny mykofenolové přibližně o 40 % je spojováno se souběžným podáním cholestyraminu (4 g třikrát denně), což ukazuje na výrazný podíl enterohepatální recirkulace.

Kyselina mykofenolová je v klinicky relevantních koncentracích z 97 % navázána na plasmatický albumin.

Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronyl transferázou (izoforma UGT1A9) na inaktivní fenolový glukuronid MPA (MPAG). MPAG je *in vivo* konvertována zpět na volnou MPA enterohepatální recirkulací. Také se tvoří menší acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky aktivní a předpokládá se, že je zodpovědný za některé nežádoucí účinky mofetil-mykofenolátu (průjem, leukopenie).

Eliminace

Ve formě kyseliny mykofenolové se do moči vylučuje zanedbatelné množství látky (< 1 % dávky). Perorálně podaný radionuklidem značený mofetil-mykofenolát vede k úplnému zachytu podané dávky; 93 % podané dávky se zjistí v moči a 6 % ve stolici. Většina (okolo 87 %) podané dávky se vyloučí močí ve formě MPAG.

V klinických koncentracích nejsou MPA a MPAG odstranitelné hemodialýzou. Při velmi vysokých plasmatických koncentracích MPAG (> 100 µg/ml) však lze malé množství MPAG hemodialýzou odstranit. Sekvestranty žlučových kyselin, např. kolestyramin, snižují AUC MPA (viz bod 4.9) ovlivněním enterohepatální recirkulace léku.

Distribuce MPA závisí na několika transportérech. OATP (organic anion-transporting polypeptides) a MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) jsou zapojeny do distribuce MPA; OATP izoformy, MRP2 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) jsou transportéry spojené s vylučováním glukuronidů žlučí. MDR1 (multidrug resistance protein 1) je také schopen transportovat MPA, ale jeho podíl se zdá být omezen na vstřebávání. MPA a jeho metabolity v ledvinách účinně interagují s renálními organickými transportními anionty.

V raném období po transplantaci (< 40 dní po transplantaci) měli pacienti s transplantací ledviny, srdce a jater v porovnání s pozdním obdobím po transplantaci (3 až 6 měsíců po transplantaci) střední hodnoty AUC kyseliny mykofenolové přibližně o 30 % nižší a $C_{\max}$ přibližně o 40 % nižší.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Ve studii s jedinou dávkou (6 subjektů/skupina) byly pozorované střední hodnoty plasmatické AUC kyseliny mykofenolové u subjektů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace <25 ml/min/1,73 m²) o 28 až 75 % vyšší v porovnání se středními hodnotami pozorovanými u normálních zdravých subjektů nebo u subjektů s nižší mírou poruchy renálních funkcí. Střední hodnota AUC glukuronidu kyseliny mykofenolové však byla 3- až 6-krát vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin, než u subjektů s mírnou poruchou funkce ledvin nebo u normálních zdravých subjektů, což je konzistentní se známou renální eliminací MPAG. Opakované dávkování mofetil-mykofenolátu u pacientů s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin nebylo studováno. Pro pacienty

s transplantací srdce nebo jater s těžkou chronickou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

Opožděný nástup funkce transplantované ledviny

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantované ledviny byla střední hodnota AUC (0–12 hodin) kyseliny mykofenolové srovnatelná se střední hodnotou pozorovanou u pacientů po transplantaci bez opožděného nástupu funkce transplantované ledviny. Střední hodnota plasmatické AUC (0–12 hodin) glukuronidu kyseliny mykofenolové byla 2- až 3-krát vyšší než u pacientů po transplantaci bez opožděného nástupu funkce transplantované ledviny. Může dojít k přechodnému zvýšení volné frakce a plasmatické koncentrace kyseliny mykofenolové u pacientů s opožděným nástupem funkce transplantované ledviny. Úprava dávky mofetil-mykofenolátu se nezdá být nutná.

Porucha funkce jater

U dobrovolníků s alkoholickou cirhózou jater nebyl glukuronidační proces kyseliny mykofenolové parenchymovou chorobou jater téměř ovlivněn. Vliv choroby jater na tento proces je pravděpodobně závislý na charakteru konkrétní choroby. Pokud je však především postižen biliární systém, jako je primární biliární cirhóza, může být efekt odlišný.

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry byly vyhodnoceny u 49 pediatrických pacientů (ve věku 2 až 18 let) s transplantací ledviny, kterým bylo podáváno 600 mg/m² mofetil-mykofenolátu perorálně dvakrát denně. Touto dávkou se dosáhlo hodnot AUC kyseliny mykofenolové podobných hodnotám pozorovaným u dospělých pacientů s transplantací ledviny, kterým byl mofetil-mykofenolát v raném a pozdním potransplantačním období podáván v dávce 1 g dvakrát denně. Hodnoty AUC kyseliny mykofenolové byly v raném a pozdním potransplantačním období napříč věkovými skupinami podobné.

Starší pacienti

Nebyla zjištěna žádná změna farmakokinetiky mofetil-mykofenolátu a jeho metabolitů u starších pacientů (≥ 65 let) ve srovnání s mladšími pacienty po transplantaci.

Pacientky užívající perorální kontraceptiva

Studie současného podávání mofetil-mykofenolátu (1 g dvakrát denně) a kombinovaných perorálních kontraceptiv s obsahem ethinylestradiolu (0,02 až 0,04 mg) a levonorgestrelu (0,05 až 0,15 mg), desogestrelu (0,15 mg) nebo gestodenu (0,05 až 0,10 mg) provedená u 18 žen bez transplantace (které neužívaly žádná jiná imunosupresiva) po dobu 3 po sobě jdoucích menstruačních cyklů neukázala žádný klinicky relevantní vliv mykofenolátu na potlačení ovulace perorálními kontraceptivy. Sérové hladiny LH, FSH a progesteronu nebyly významně ovlivněny. Farmakokinetika perorálních kontraceptiv nebyla společným podáváním s přípravkem Mycophenolat mofetil Sandoz ovlivněna (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V experimentálních modelech nebyl mofetil-mykofenolát tumorigenní. Nejvyšší testovaná dávka ve studiích karcinogenicity na zvířatech vedla k přibližně 2- až 3krát vyšší systémové expozici (AUC nebo C_{max}), než je pozorována u pacientů s transplantací při doporučené klinické dávce 2 g/den a 1,3krát až 2krát vyšší systémové expozici (AUC nebo C_{max}), než je pozorována u pacientů s transplantací při doporučené klinické dávce 3 g/den.

Dvě hodnocení genotoxicity (test *in vitro* na myším lymfomu a *in vivo* mikronukleový test na myši kostní dřeň) ukázaly potenciál mofetil-mykofenolátu navodit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou mít vztah k farmakodynamickému mechanismu účinku, tj. k inhibici syntézy nukleotidů v citlivých buňkách. Jiné *in vitro* testy k detekci genové mutace genotoxickou aktivitu neprokázaly.

Mofetil-mykofenolát neměl žádný účinek na fertilitu potkaních samců v perorálních dávkách do 20 mg/kg/den. Systémová expozice při této dávce představuje 2- až 3krát větší klinickou expozici, než je expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů s transplantací ledviny a 1,3krát až 2krát větší klinickou expozici, než je expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů s transplantací srdce. Ve studii plodnosti a reprodukce samic provedené na potkanech navodily perorální dávky 4,5 mg/kg/den malformace (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalie) v první generaci potomků za nepřítomnosti toxicity pro matku. Systémová expozice při této dávce představuje přibližně 0,5krát větší klinickou expozici, než je expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů s transplantací ledviny a přibližně 0,3krát větší klinickou expozici, než je expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů s transplantací srdce. U matek ani u následné generace nebyly evidentní žádné účinky na plodnost nebo reprodukční parametry.

V teratologických studiích na potkanech a králících se u potkanů vyskytly resorpce plodu a malformace při dávce 6 mg/kg/den (včetně anoftalmie, agnatie a hydrocefalie) a u králíků při dávce 90 mg/kg/den (včetně kardiovaskulárních anomálií a anomálií ledvin, jako je ectopia cordis a ektopické ledviny, a bránicová a umbilikální hernie), a to za nepřítomnosti toxicity pro matku. Systémová expozice při těchto hladinách je přibližně odpovídající nebo menší než 0,5 násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u pacientů s transplantací ledviny a přibližně 0,3 násobek klinické expozice při doporučené klinické dávce 3 g/den u pacientů s transplantací srdce. Viz bod 4.6.

V toxikologických studiích provedených s mofetil-mykofenolátem na potkanech, myších, psech a opicích byly primárními postiženými orgány krvetvorný a lymfoidní systém. Tyto účinky se objevily při hladinách systémové expozice, které jsou ekvivalentní nebo nižší než klinická expozice při doporučené klinické dávce 2 g/den u příjemců ledviny. Gastrointestinální účinky byly pozorovány u psů při hladinách systémové expozice, které jsou ekvivalentní nebo nižší než klinická expozice při doporučené dávce. Gastrointestinální účinky a účinky na ledviny konzistentní s dehydratací byly při nejvyšší dávce rovněž pozorovány u opic (hladiny systémové expozice rovné nebo vyšší než při klinické expozici). Profil neklinické toxicity mofetil-mykofenolátu se jeví konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými při klinických hodnoceních na lidech, která pro populaci pacientů nyní poskytují relevantnější bezpečnostní údaje (viz bod 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Povidon

Mastek

Magnesium-stearát

Sodná sůl kroskarmelosy

Potah tablety:

Hypromelosa

Hyprolosa

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol (400);

Černý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3. Doba použitelnosti

2 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr

Velikosti balení: 50, 100, 120, 150, 180, 250 potahovaných tablet.

HDPE lahvička

Velikosti balení: 50, 150 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jelikož bylo prokázáno, že mofetil-mykofenolát má u potkanů a králíků teratogenní účinky, nesmějí být tablety drceny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

59/510/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 9. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 8. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 4. 2024