

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Mykofenolát mofetil Sandoz 500 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg mykofenolátmofetilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,083 mmol (1,90 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Bikonvexné filmom obalené tablety bledofialovej farby, na oboch stranách hladké.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Mykofenolát mofetil Sandoz 500 mg sa indikuje na profylaxiu akútneho odvrhnutia transplantátu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi pacientom po alogénnej transplantácii obličiek, srdca alebo pečene.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Mykofenolát mofetil Sandoz 500 mg má začať a vykonávať primerane kvalifikovaný odborník v oblasti transplantácií.

Dávkovanie

*Použitie po transplantácii obličiek*

Dospelí

Perorálna dávka Mykofenolátu mofetilu Sandoz 500 mg sa má podať v priebehu 72 hodín od transplantácie. Odporúčaná dávka u pacientov po transplantácii obličiek je 1 g podávaná dvakrát denne (denná dávka 2 g).

Pediatrická populácia vo veku od 2 do 18 rokov

Odporúčaná dávka mykofenolátmofetilu je  $600 \text{ mg/m}^2$  podávaná perorálne dvakrát denne (do maximálnej dennej dávky 2 g). Mykofenolát mofetil Sandoz 500 mg v dávke 1 g dvakrát denne (denná dávka 2 g) sa môže predpísať iba pacientom s povrchom tela väčším ako  $1,5 \text{ m}^2$ . Keďže v tejto vekovej skupine sa v porovnaní s dospelými pacientmi vyskytujú niektoré nežiaduce reakcie s vyššou frekvenciou (pozri časť 4.8), môže byť potrebné dočasné zníženie dávky alebo prerušenie podávania lieku. Toto je potrebné vziať do úvahy ako závažné klinické faktory vrátane závažnosti reakcie.

Pediatrická populácia < 2 roky

U detí mladších ako 2 roky existujú len obmedzené údaje týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti. Tieto sú nedostačujúce na stanovenie odporúčaní pre dávkovanie, a preto sa použitie v tejto vekovej skupine neodporúča.

#### *Použitie po transplantácii srdca*

##### Dospelí

Podávanie mykofenolátmofetilu sa má začať perorálne v priebehu 5 dní od transplantácie. Odporúčaná dávka u pacientov po transplantácii srdca je 1,5 g podávaná dvakrát denne (denná dávka 3 g).

##### Pediatrická populácia

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití lieku u pediatrických pacientov po transplantácii srdca.

#### *Použitie po transplantácii pečene*

##### Dospelí

Mykofenolátmofetil sa má podávať intravenózne počas prvých 4 dní po transplantácii pečene. Perorálne podávanie mykofenolátmofetilu sa má začať ihneď potom, ako to stav pacienta dovoľuje. Odporúčaná perorálna dávka u pacientov po transplantácii pečene je 1,5 g podávaná dvakrát denne (denná dávka 3 g).

##### Pediatrická populácia

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití lieku u pediatrických pacientov po transplantácii pečene.

#### *Osobitné populácie*

##### Starší pacienti

Odporúčaná dávka vhodná pre starších pacientov je 1 g podávaná dvakrát denne u pacientov po transplantácii obličiek a 1,5 g dvakrát denne u pacientov po transplantácii srdca a pečene.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov po transplantácii obličiek so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) je potrebné sa vyhnúť podávaniu dávok vyšších ako 1 g dvakrát denne s výnimkou obdobia bezprostredne po transplantácii. Títo pacienti musia tiež byť pozorne sledovaní.

U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie transplantovaných obličiek nie sú v pooperačnom období potrebné žiadne úpravy dávkovania (pozri časť 5.2). Nie sú dostupné žiadne údaje u pacientov po transplantácii srdca alebo pečene, ktorí majú závažnú chronickú poruchu funkcie obličiek.

#### *Závažná porucha funkcie pečene*

U pacientov po transplantácii obličiek, ktorí majú závažné parenchymatické ochorenie pečene, nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania. Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch po transplantácii srdca, ktorí majú závažné parenchymatické ochorenie pečene.

#### *Liečba počas epizód rejekcie*

Kyselina mykofenolová (MPA) je aktívny metabolit mykofenolátmofetilu. Rejekcia transplantovanej obličky nevedie k zmenám vo farmakokinetike MPA; nevyžaduje sa zníženie dávkovania alebo prerušenie podávania Mykofenolátu mofetilu Sandoz 500 mg. Nie je dôvod na úpravu dávkovania Mykofenolátu mofetilu Sandoz 500 mg po rejekcii srdcového transplantátu. Nie sú dostupné žiadne farmakokinetické údaje počas rejekcie pečeneového transplantátu.

##### Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa liečby prvej alebo refraktérnej rejekcie transplantátu u pediatrických pacientov

#### Spôsob podávania

## Perorálne podanie

### *Opatrenia pred zaobchádzaním s liekom alebo jeho podaním*

Vzhľadom na dokázané teratogénne účinky mykofenolátmofetilu u potkanov a králikov sa tablety Mykofenolát mofetil Sandoz 500 mg nesmú drviť.

## 4.3 Kontraindikácie

- Mykofenolátmofetil sa nesmie používať u pacientov so známou precitlivosťou na mykofenolátmofetil, na kyselinu mykofenolovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Boli pozorované hypersenzitívne reakcie na mykofenolátmofetil (pozri časť 4.8).
- Mykofenolátmofetil nesmú užívať ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vysoko účinné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.6).
- Liečba mykofenolátmofetilom nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez potvrdeného výsledku tehotenského testu, ktorý by vylúčil neúmyselné užívanie počas gravidity (pozri časť 4.6).
- Mykofenolátmofetil sa nesmie používať počas gravidity, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu odvrhnutia transplantátu (pozri časť 4.6.).
- Mykofenolátmofetil sa nesmie používať u žien, ktoré dojčia (pozri časť 4.6.)

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Novotvary

Pacienti liečení imunosupresívami zahŕňajúcimi kombináciu liekov, vrátane mykofenolátmofetilu, sú vystavení zvýšenému riziku vzniku lymfómov a iných zhubných nádorov, najmä kože (pozri časť 4.8). Zdá sa, že riziko súvisí skôr s intenzitou a trvaním imunosupresie ako s použitím určitého liečiva. Medzi všeobecné odporúčania na minimalizovanie rizika rakoviny kože patrí nosenie ochranného oblečenia na obmedzenie expozície slnečnými lúčmi a UV žiarenia a používanie krémov na opaľovanie s vysokým ochranným faktorom.

### Infekcie

Pacienti liečení imunosupresívami, vrátane mykofenolátmofetilu, majú zvýšené riziko vzniku oportúnnych infekcií (bakteriálne, plesňové, vírusové a protozoárne), smrteľných infekcií a sepsy (pozri časť 4.8). Medzi tieto infekcie patria pôvodne latentné reaktivované vírusové infekcie ako je napr. reaktivovaná vírusová hepatitída typu B alebo typu C a infekcie spôsobené polyomavírusmi (BK vírusová nefropatia, JC vírusová progresívna multifokálna leukoencefalopatia PML). U pacientov nosičov liečených imunosupresívami boli hlásené prípady hepatitídy typu B alebo hepatitídy typu C. Tieto infekcie sú často spojené s vysokou imunosupresívnou záťažou a môžu viesť k závažným alebo fatálnym stavom, ktoré majú lekári zohľadniť v diferenciálnej diagnóze u imunosupresívnych pacientov so zhoršenou funkciou obličiek alebo neurologickými príznakmi. Kyselina mykofenolová má cytostatický účinok na B- a T-lymfocyty, preto môže dôjsť k zhoršeniu závažnosti ochorenia COVID-19 a má sa zvážiť vhodný klinický postup.

U pacientov, ktorí užívali mykofenolátmofetil v kombinácii s inými imunosupresívami, boli hlásené prípady hypogamaglobulinémie súvisiacej s recidivujúcimi infekciami. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z mykofenolátmofetilom na alternatívne imunosupresívum k návratu hladín IgG v sére do referenčného rozpätia. U pacientov liečených mykofenolátmofetilom, u ktorých vzniknú recidivujúce infekcie, sa majú merať hladiny imunoglobulínov v sére. V prípade pretrvávajúcej, klinicky významnej hypogamaglobulinémie sa má zvážiť vhodný klinický postup pri zohľadnení silných cytostatických účinkov, ktoré má kyselina mykofenolová na T- a B-lymfocyty.

U dospelých a detí, ktorí používali mykofenolátmofetil v kombinácii s inými imunosupresívami, boli publikované hlásenia prípadov bronchiectázií. V niektorých z týchto prípadov viedla zmena liečby z

mykofenolátmofetilu na alternatívne imunosupresívum k zlepšeniu respiračných príznakov. Riziko bronchiektázií môže súvisieť s hypogamaglobulinémiou alebo s priamym účinkom na pľúca. Hlásené boli aj izolované prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pľúcnej fibrózy, z ktorých niektoré skončili fatálne (pozri časť 4.8). Odporúča sa vyšetriť pacientov, u ktorých vzniknú pretrvávajúce pľúcne príznaky, ako napríklad kašeľ a dyspnoe.

#### Krv a imunitný systém

Pacientov užívajúcich mykofenolátmofetil je potrebné monitorovať z dôvodu vzniku neutropénie, ktorá môže súvisieť so samotným mykofenolátmofetilom, súbežnou liečbou, vírusovou infekciou alebo kombináciou uvedených prípadov. Pacientom užívajúcim mykofenolátmofetil sa má vyšetriť úplný krvný obraz každý týždeň počas prvého mesiaca, druhý a tretí mesiac liečby dvakrát mesačne a potom počas prvého roka v mesačných intervaloch. Ak sa neutropénia objaví (absolútny počet neutrofilov  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), môže byť vhodné prerušiť alebo ukončiť liečbu mykofenolátmofetilom.

U pacientov liečených mykofenolátmofetilom v kombinácii s inými imunosupresívami sa hlásili prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA, pure red cell aplasia). Mechanizmus vzniku PRCA pôsobením mykofenolátmofetilu nie je známy. PRCA môže ustúpiť so znížením dávky alebo po ukončení liečby mykofenolátmofetilom. K zmenám v liečbe mykofenolátmofetilom môže dôjsť len pod starostlivým dohľadom transplantovaných pacientov, aby sa minimalizovalo riziko rejekcie transplantátu (pozri časť 4.8).

Pacienti užívajúci mykofenolátmofetil majú byť poučení o potrebe bezodkladného hlásenia akýchkoľvek príznakov infekcie, neočakávaného objavenia sa modrín a krvácania, či akéhokoľvek iného prejavu zlyhania funkcie kostnej drene.

Pacienti majú byť upozornení, že počas liečby mykofenolátmofetilom môže byť vakcinácia menej účinná a je potrebné sa vyhnúť použitiu živých oslabených vakcín (pozri časť 4.5). Vakcinácia proti chrípke je možná. Predpisujúci lekár sa má riadiť národnými pokynmi pre vakcináciu proti chrípke.

#### Gastrointestinálny trakt

Použitie mykofenolátmofetilu bolo spojené so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov týkajúcich sa tráviaceho traktu vrátane zriedkavých prípadov ulcerácií, krvácania a perforácie. Preto sa má mykofenolátmofetil podávať s opatrnosťou pacientom s aktívnym závažným ochorením tráviaceho traktu.

Mykofenolátmofetil je inhibítor IMPDH (inozínmonofosfátdehydrogenázy). Preto sa nemá podávať pacientom so zriedkavým dedičným nedostatkom hypoxantínguanínfosforibozyltransferázy (HGPRT) ako je Leschov-Nyhanov a Kelleyho-Seegmillerov syndróm.

#### Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri zmene kombinovanej liečby z režimov obsahujúcich imunosupresíva, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou MPA, napr. cyklosporín, na imunosupresíva bez tohto vplyvu, napr. takrolimus, sirolimus, belatacept, alebo pri opačnej zmene, pretože to môže viesť k zmenám v účinnosti expozícii MPA. Lieky, ktoré interferujú s enterohepatálnym obehom MPA (napr. cholestyramín, antibiotiká), sa majú používať opatrne z dôvodu ich potenciálu znižovať plazmatické hladiny a účinnosť mykofenolátmofetilu (pozri tiež časť 4.5). Pri zmene liečby (napr. z cyklosporínu na takrolimus alebo opačne) je u pacientov s vysokým imunologickým rizikom (napr. riziko rejekcie, liečba antibiotikami, pridanie alebo vysadenie interagujúceho lieku) vhodné sledovať terapeutický účinok MPA, alebo sa má zabezpečiť adekvátne imunosupresívna liečba.

Súbežné podávanie mykofenolátmofetilu a azatioprinu sa neodporúča, nakoľko táto kombinácia sa neskúmala.

Vzhľadom k významnému zníženiu AUC MPA cholestyramínom je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní mykofenolátmofetilu s liekmi, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou z dôvodu možného zníženia účinnosti mykofenolátmofetilu.

Pomer prínosu a rizika mykofenolátmofetilu v kombinácii so sirolimom sa nestanovil (pozri tiež časť 4.5).

#### Osobitné populácie

U starších pacientov v porovnaní s mladšími jedincami môže existovať zvýšené riziko nežiaducich udalostí, ako napr. niektorých druhov infekcií (vrátane invazívnej formy cytomegalovírusovej infekcie), možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému (pozri časť 4.8).

#### Teratogénne účinky

Mykofenolát je silný ľudský teratogén. Po expozícii mykofenolátmofetilu počas gravidity boli hlásené spontánne potraty (výskyt 45 % až 49 %) a vrodené malformácie (odhadovaný výskyt 23 % až 27 %). Preto je mykofenolátmofetil kontraindikovaný počas gravidity, iba ak neexistuje vhodná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Pacientky vo fertilnom veku majú byť pred liečbou, počas liečby a po ukončení liečby mykofenolátmofetilom upozornené na riziká a majú dodržiavať odporúčania uvedené v časti 4.6. (napr. metódy antikoncepcie, vyšetrenie gravidity). Lekári sa majú uistiť, že ženy užívajúce mykofenolát rozumejú rizikám poškodenia pre dieťa, nutnosti účinnej antikoncepcie a nutnosti okamžite informovať lekára v prípade novej gravidity.

#### Antikoncepcia (pozri časť 4.6)

Vzhľadom na robustné klinické údaje preukazujúce vysoké riziko potratu a vrodených malformácií, keď sa mykofenolátmofetil užíva v období gravidity, sa má vynaložiť maximálne úsilie, aby sa vyhlo gravidite počas liečby. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby mykofenolátmofetilom používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Aby sa minimalizovala možnosť zlyhania antikoncepcie a neplánovanej gravidity, je lepšie súčasne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

Odporúčania týkajúce sa antikoncepcie u mužov, pozri časť 4.6.

#### Edukačné materiály

V rámci pomoci pacientom, aby sa zabránilo expozícii mykofenolátu na plod a na poskytnutie dodatočných dôležitých informácií o bezpečnosti, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne poskytovateľom zdravotnej starostlivosti edukačné materiály. Edukačné materiály zdôraznia upozornenia o teratogenite mykofenolátu, poskytnú rady v oblasti antikoncepcie pred začatím liečby a poučia o potrebe vyšetrenia gravidity. Povinnosťou lekárov bude odovzdať úplné informácie o rizikách teratogenity a opatreniach na prevenciu gravidity ženám vo fertilnom veku a podľa potreby pacientom, mužom.

#### Dodatočné opatrenia

Pacienti v priebehu liečby a najmenej 6 týždňov po ukončení liečby mykofenolátom nesmú darovať krv. Muži nesmú v priebehu liečby a po dobu 90 dní od ukončenia liečby mykofenolátom darovať spermie.

Mykofenolát mofetil Sandoz 500 mg obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Aciklovir

Pri podávaní mykofenolátmofetilu s aciklovirom sa pozorovali vyššie plazmatické koncentrácie acikloviru v porovnaní s podávaním samotného acikloviru. Zmeny vo farmakokinetike MPAG (fenolového glukuronidu MPA) (zvýšenie MPAG o 8 %) boli minimálne a nie sú považované za klinicky významné. Keďže plazmatické koncentrácie MPAG, ako aj koncentrácie acikloviru sú pri poruche funkcie obličiek zvýšené, existuje v prípade mykofenolátmofetilu a acikloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napr. valacicloviru možnosť kompetície na úrovni tubulárnej sekrécie a môže tak dôjsť k ďalšiemu zvýšeniu koncentrácií oboch liečiv.

### Antacidá a inhibítory protónovej pumpy (PPI)

Pri súčasnom podaní mykofenolátmofetilu a antacid ako je hydroxid hlinitý a horečnatý a PPI, vrátane lansoprazolu a pantoprazolu, bolo pozorované zníženie hladiny MPA. Porovnaním podielu rejekcií transplantátu a podielu strát transplantátu u pacientov liečených mykofenolátmofetilom a užívajúcich resp. neužívajúcich PPI, neboli pozorované významné zmeny. Tieto údaje podporujú extrapoláciu tohto nálezu na všetky antacidá, pretože zníženie hladiny, keď bol mykofenolátmofetil podávaný súčasne s hydroxidom hlinitým a horečnatým, je podstatne nižšie, ako v prípade súčasného podávania mykofenolátmofetilu s PPI.

### Lieky, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou (napr. cholestyramín, cyklosporín A, antibiotiká)

Z dôvodu možného zníženia účinnosti mykofenolátmofetilu je potrebná opatrnosť pri podávaní liekov, ktoré interferujú s enterohepatálnou recirkuláciou.

### Cholestyramín

U zdravých jedincov užívajúcich cholestyramín v dávke 4 g trikrát denne (TID) počas 4 dní sa po podaní jednorazovej dávky 1,5 g mykofenolátmofetilu zistilo zníženie AUC MPA o 40 % (pozri časť 4.4 a časť 5.2). Je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní z dôvodu potenciálneho zníženia účinnosti mykofenolátu.

### Cyklosporín A

Mykofenolátmofetil neovplyvňuje farmakokinetiku cyklosporínu A (CsA).

Naopak, ak sa ukončí súbežná liečba cyklosporínom, dá sa očakávať zvýšenie AUC MPA asi o 30 %. CsA interferuje s enterohepatálnym obehom MPA, čo vedie k zníženiu expozície MPA o 30 - 50 % u pacientov po transplantácii obličiek liečených mykofenolátmofetilom a CsA v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávajú sirolimus alebo belatacept a podobné dávky mykofenolátmofetilu (pozri tiež časť 4.4). Naopak, zmeny expozície MPA sa majú očakávať, keď sa pacientom mení liečba z CsA na niektoré z imunosupresív, ktoré neinterferuje s enterohepatálnym obehom MPA.

Antibiotiká, ktoré eliminujú baktérie produkujúce  $\beta$ -glukuronidázu v čreve (napr. skupiny antibiotík ako aminoglykozidy, cefalosporín, fluórochinolóny a penicilín) môžu interferovať s enterohepatálnou recirkuláciou MPAG/MPA, čo vedie k zníženiu systémovej expozície MPA. Sú dostupné informácie o nasledujúcich antibiotikách:

### Ciprofloxacín alebo amoxicilín s kyselinou klavulánovou

Pokles (minimálnych) koncentrácií MPA o asi 50 % pred podaním ďalšej dávky sa zaznamenal u pacientov s transplantovanou obličkou v dňoch bezprostredne po začatí perorálneho podávania ciprofloxacínu alebo amoxicilínu s kyselinou klavulánovou. Pri neprerušenom užívaní antibiotík majú tieto účinky tendenciu slabnúť a po prerušení liečby antibiotikami miznú v priebehu niekoľkých dní. Zmena úrovne pred užívaním lieku nemusí presne reprezentovať zmeny v celkovej expozícii MPA. Preto zmena v dávkovaní mykofenolátmofetilu nemusí byť potrebná vzhľadom na nedostatok klinických údajov ohľadom dysfunkcie transplantátu. Avšak je nutné dôsledné klinické sledovanie počas kombinovanej liečby a krátko po liečbe antibiotikami.

### Norfloxacin a metronidazol

U zdravých dobrovoľníkov sa nepozorovala žiadna významná interakcia, keď sa mykofenolátmofetil podával súbežne s norfloxacínom alebo s metronidazolom samostatne. Naproti tomu, kombinácia norfloxacínu a metronidazolu po jednorazovej dávke mykofenolátmofetilu znížila expozíciu MPA približne o 30 %.

### Trimetoprim/sulfametoxazol

Nebol pozorovaný žiadny vplyv na biologickú dostupnosť MPA.

### Lieky, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu (e.g. isavukonazol, telmisartan)

Súbežné podávanie liekov, ktoré ovplyvňujú glukuronidáciu MPA, môže zmeniť expozíciu MPA. Pri podávaní týchto liekov súbežne s mykofenolátmofetilom sa preto odporúča opatrnosť.

### Isavukonazol

Počas súbežného podávania isavukonazolu sa pozoroval nárast  $AUC_{0-\infty}$  MPA o 35 %.

### Telmisartan

Súbežné podávanie telmisartanu a mykofenolátmofetilu viedlo k približne 30 % zníženiu koncentrácií MPA. Telmisartan mení elimináciu MPA zosilnením expresie PPAR gama (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo následne vedie k zosilneniu expresie a aktivity UGT1A9. Pri porovnaní výskytu prípadov odvrhnutia transplantátu, výskytu prípadov straty štepu alebo profilov nežiaducich udalostí medzi pacientmi liečenými mykofenolátmofetilom, ktorí súbežne užívali telmisartan a tými, ktorí ho súbežne neužívali, sa nepozorovali žiadne klinické dôsledky farmakokinetických liekových interakcií (drug-drug interactions).

### Ganciklovir

Na základe výsledkov štúdie založenej na podávaní odporúčaných dávok perorálne podávaného mykofenolátu a intravenózne podávaného gancikloviru vo forme jednorazovej dávky a známych účinkov poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku mykofenolátmofetilu (pozri časť 4.2) a gancikloviru sa očakáva, že súbežné podanie týchto liečiv (ktoré súťažia o mechanizmus renálnej tubulárnej sekrécie) vedie k zvýšeniu koncentrácie MPAG a gancikloviru. Neočakáva sa žiadna podstatná zmena farmakokinetiky MPA a úprava dávkovania mykofenolátmofetilu sa nevyžaduje. U pacientov s poruchou funkcie obličiek pri súbežnom podávaní mykofenolátmofetilu a gancikloviru alebo ich „prodrug“ foriem, napr. valganciklovir, sa má dodržať odporúčané dávkovanie pre ganciklovir a pacientov je potrebné starostlivo sledovať.

### Perorálne kontraceptíva

Súbežné podanie mykofenolátmofetilu neovplyvnilo farmakokinetiku ani farmakodynamiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 5.2).

### Rifampicín

U pacientov, ktorí neužívali aj cyklosporín, súbežné podávanie mykofenolátmofetilu a rifampicínu viedlo k zníženiu expozície MPA ( $AUC_{0-12h}$ ) z 18 % na 70 %. Odporúča sa sledovať expozičné hladiny MPA a podľa toho upraviť dávky mykofenolátmofetilu, aby sa zachovala klinická účinnosť, keď sa rifampicín podáva súbežne.

### Sevelamer

Zníženie  $C_{max}$  MPA o 30 % a  $AUC(0-12)$  o 25 % sa pozorovalo pri súbežnom podávaní mykofenolátmofetilu so sevelamerom bez akýchkoľvek klinických následkov (t.j. odvrhnutie transplantátu). Odporúča sa však podávať mykofenolátmofetil najmenej jednu hodinu pred alebo tri hodiny po užití sevelameru, aby sa minimalizoval vplyv na absorpciu MPA. Neexistujú žiadne údaje o iných látkach, ktoré viažu fosfát, okrem sevelameru s mykofenolátmofetilom.

### Takrolimus

U pacientov s transplantáciou pečene, u ktorých sa liečba začala mykofenolátmofetilom a takrolimom, hodnoty  $AUC$  a  $C_{max}$  MPA, aktívneho metabolitu mykofenolátmofetilu, neboli výrazne ovplyvnené súbežným podávaním takrolimu. Avšak u pacientov s transplantátom pečene došlo k zvýšeniu hodnoty  $AUC$  takrolimu približne o 20 % pri viacnásobnom podávaní mykofenolátmofetilu (1,5 g dvakrát denne) pacientom užívajúcim takrolimus (pozri tiež časť 4.4). Avšak u pacientov po renálnej transplantácii sa koncentrácia takrolimu nemení podávaním mykofenolátmofetilu (pozri tiež časť 4.4).

### Živé vakcíny

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom s oslabenou imunitnou odpoveďou. Protilátková odpoveď na iné vakcíny môže byť znížená (pozri tiež časť 4.4).

### Paediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

### Možné interakcie

Súbežné podávanie probenecidu s mykofenolátmofetilom opiciam viedlo k trojnásobnému zvýšeniu plazmatickej hodnoty AUC MPAG. Preto iné liečivá vylučované renálnou tubulárnou sekréciou môžu súťažiť s MPAG a tým môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií MPAG alebo iných liečiv vylučovaných tubulárnou sekréciou.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Ženy vo fertilnom veku

Počas používania mykofenolátu sa musí vyhnúť gravidite. Z tohto dôvodu musia ženy vo fertilnom veku pred začiatkom liečby, počas liečby a šesť týždňov po ukončení liečby Mykofenolátom mofetilom Sandoz 500 mg používať aspoň jednu spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.3), pokiaľ nie je zvolená metóda sexuálnej abstinencie. Je lepšie súbežne používať dve vzájomne sa dopĺňajúce metódy antikoncepcie.

##### Gravidita

Mykofenolátmofetil je kontraindikovaný počas gravidity, s výnimkou prípadu, ak nie je dostupná alternatívna liečba na prevenciu rejekcie transplantátu. Liečba nesmie začať bez preukázania negatívneho výsledku tehotenského testu, aby sa zabránilo neúmyselnému užívaniu počas gravidity (pozri časť 4.3).

Pacientky v reprodukčnom veku majú byť na začiatku liečby upovedomené o zvýšenom riziku potratu a vrodených malformácií a poučené o prevencii a plánovaní gravidity.

Pred začiatkom liečby mykofenolátmofetilom sa musia u žien vo fertilnom veku potvrdiť dva negatívne výsledky tehotenských testov zo séra alebo z moču so senzitivitou minimálne 25 mIU/ml, aby sa zabránilo náhodnému vystaveniu embrya mykofenolátu. Odporúča sa vykonať druhý test o 8-10 dní neskôr. V prípadoch transplantácií orgánov od zosnulých darcov, ak nie je možné vykonať 2 nezávislé testy v priebehu 8-10 dní pred začiatkom liečby (z dôvodu načasovania dostupnosti transplantovaného orgánu), tehotenský test musí byť vykonaný bezprostredne pred začiatkom liečby a následný test sa musí vykonať o 8-10 dní neskôr.

Vyšetrenie gravidity má byť vykonané opakovane podľa klinickej potreby (napr. pri akomkoľvek vynechaní používania antikoncepcie). Výsledky všetkých tehotenských testov majú byť odkomunikované pacientkám. Pacientky majú byť poučené, aby v prípade gravidity okamžite vyhľadali svojho lekára.

Mykofenolát je silný ľudský teratogén so zvýšeným rizikom výskytu prípadov spontánnych potratov a vrodených malformácií v prípade expozície počas gravidity

- Výskyt spontánnych potratov bol hlásený u 45 – 49 % tehotných pacientok po expozícii mykofenolátmofetilu, v porovnaní s 12 – 33 % výskytom u pacientok po transplantácii solídnych orgánov liečených imunosupresívami inými ako mykofenolátmofetil.
- Na základe hlásení z literatúry bol výskyt malformácií u 23-27 % živých pôrodov u žien vystavených pôsobeniu mykofenolátmofetilu počas gravidity (v porovnaní s výskytom 2 až 3 % živých pôrodov z celkovej populácie a približne s výskytom 4 až 5 % živých pôrodov po transplantácii solídneho orgánu liečených imunosupresívami inými ako mykofenolátmofetil).

Po uvedení lieku na trh boli pozorované vrodené malformácie, vrátane viacpočetných malformácií, u detí tehotných pacientok, ktoré užívali mykofenolátmofetil v kombinácii s inými imunosupresívami. Najčastejšie boli hlásené nasledujúce malformácie:

- Abnormalita ucha (napr. abnormálne formované alebo nevyvinuté vonkajšie ucho), artrézia vonkajšieho zvukovodu (stredné ucho);
- Malformácie tváre ako rásžtep pery, rásžtep podnebia, mikrognácia (menšia dolná čelusť) a orbitálny hypertelorizmus (nadmerná vzdialenosť očí);
- Malformácie oka (napr. kolobóm);
- Vrodené srdcové poruchy ako napríklad defekt predsieňového a komorového septa;
- Malformácie prstov (napr. polydaktýlia, syndaktýlia);
- Tracheoezofageálne malformácie (napr. atrézia pažeráka);
- Malformácie nervového systému ako sú spina bifida;



- Abnormality obličiek.

Navyše sa objavili ojedinelé hlásenia nasledujúcich malformácií:

- Mikroftalmia;
- Vrodená cysta plexus chorioideus;
- Agenéza septum pellucidum;
- Agenéza čuchového nervu.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

#### Dojčenie

Obmedzené údaje preukázali, že kyselina mykofenolová sa vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich účinkov kyseliny mykofenolovej na dojčené deti je Mykofenolát mofetil Sandoz kontraindikovaný u dojčiacich matiek (pozri časť 4.3).

#### Muži

Obmedzené množstvo klinických údajov nepoukazuje na zvýšené riziko malformácií alebo potratu po expozícii otca mykofenolátmofetilu.

MPA je silný teratogén. Nie je známe, či je MPA prítomný v semene. Výpočty založené na údajoch získaných u zvierat ukazujú, že maximálne množstvo MPA, ktoré by mohlo byť prenesené na ženu, je také nízke, že by pravdepodobne nemalo žiadny účinok. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že mykofenolát v koncentráciách, ktoré iba v malej miere prevyšovali tie, ktoré sa dosahujú pri terapeutickú expozícii u ľudí, je genotoxický, a preto sa nedá úplne vylúčiť riziko genotoxických účinkov na spermiové bunky.

Preto sa odporúčajú nasledujúce preventívne opatrenia: odporúča sa, aby sexuálne aktívni pacienti alebo ich partnerky používali spoľahlivú antikoncepciu počas liečby pacienta a aspoň 90 dní po ukončení liečby mykofenolátmofetilom. Pacienti v reprodukčnom veku majú byť upozornení na možné riziká súvisiace so splodením dieťaťa a majú ich prediskutovať s kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Mykofenolát mofetil Sandoz 500 mg má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Mykofenolát mofetil Sandoz 500 mg môže spôsobiť somnolenciu, zmätenosť, závrat, tremor alebo hypotenziu, a preto sa odporúča, aby boli pacienti pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov obozretní.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### *Súhrn bezpečnostného profilu*

Odhaduje sa, že počas piatich klinických skúšaní zameraných na prevenciu akútnej rejeckie orgánov dostávalo mykofenolátmofetil celkovo 1 557 pacientov. Deväťstodevät'desiatjeden (991) z nich bolo zahrnutých do troch štúdií s pacientmi po transplantácii obličky, 277 bolo zahrnutých do jednej štúdie s pacientmi po transplantácii pečene a 289 bolo zahrnutých do jednej štúdie s pacientmi po transplantácii srdca.

V štúdií s pacientmi po transplantácii pečene, v štúdií s pacientmi po transplantácii srdca a v dvoch štúdiách s pacientmi po transplantácii obličky bol komparátorom azatioprín, zatiaľ čo tretia štúdia s pacientmi po transplantácii obličky bola kontrolovaná placebom. Pacienti vo všetkých liečebných skupinách dostávali aj cyklosporín a kortikosteroidy. Typy nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli hlásené v období po uvedení mykofenolátmofetilu na trh, sú podobné ako tie, ktoré boli pozorované v kontrolovaných štúdiách s pacientmi po transplantácii obličiek, srdca a pečene.

Medzi najčastejšie a/alebo najzávažnejšie nežiaduce reakcie na liek, ktoré súviseli s podávaním mykofenolátmofetilu v kombinácii s cyklosporínom a kortikosteroidmi, patrili hnačka, leukopénia, sepsa a vracanie. Okrem toho existujú dôkazy aj o zvýšenom výskyte niektorých druhov infekčných ochorení (pozri časť 4.4).

#### *Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií*

Nežiaduce reakcie na liek (adverse drug reactions, ADR), ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach

a po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) MedDRA spolu s frekvenciami ich výskytu. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). Vzhľadom na to, že medzi pacientmi po transplantáciách rôznych orgánov boli pozorované veľké rozdiely vo frekvencii niektorých ADR, frekvencia je prezentovaná osobitne pre pacientov po transplantácii obličky, pacientov po transplantácii pečene a pacientov po transplantácii srdca.

**Tabuľka 1 Súhrn nežiaducich reakcií na liek vyskytujúcich sa u pacientov liečených CellCeptom v klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh**

Nežiaduca reakcia na liek (MedDRA) Trieda orgánových systémov	Pacienti po transplantácii obličky n = 991	Pacienti po transplantácii pečene n = 277	Pacienti po transplantácii srdca n = 289
	Frekvencia	Frekvencia	Frekvencia
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Bakteriálne infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hubové infekcie	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Protozoálne infekcie	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Vírusové infekcie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>			
Benígny kožný nádor	Časté	Časté	Časté
Lyfóm	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Lymfoproliferatívna porucha	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Novotvar	Časté	Časté	Časté
Rakovina kože	Časté	Menej časté	Časté
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Anémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Čistá aplázia červených krviniek	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Zlyhanie funkcie kostnej drene	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Ekchymóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Leukocytóza	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Leukopénia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pancytopenia	Časté	Časté	Menej časté
Pseudolymfóm	Menej časté	Menej časté	Časté
Trombocytopenia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
Acidóza	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypercholesterolémia	Veľmi časté	Časté	Veľmi časté
Hyperglykémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperkaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hyperlipidémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Časté
Hypokaliémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypomagneziémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypofosfatémia	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté

Hyperurikémia	Časté	Časté	Veľmi časté
Dna	Časté	Časté	Veľmi časté
Znížená telesná hmotnosť	Časté	Časté	Časté
<b>Psychické poruchy</b>			
Stav zmätenosti	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Depresia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nespavosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nepokoj	Menej časté	Časté	Veľmi časté
Úzkosť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy myslenia	Menej časté	Časté	Časté
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Závrat	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Bolesti hlavy	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertónia	Časté	Časté	Veľmi časté
Parestézia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Somnolencia	Časté	Časté	Veľmi časté
Tremor	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kŕče	Časté	Časté	Časté
Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	Časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			
Tachykardia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Poruchy ciev</b>			
Hypertenzia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypotenzia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Lymfokéla	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Žilová trombóza	Časté	Časté	Časté
Vazodilatácia	Časté	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>			
Bronchiectázia	Menej časté	Menej časté	Menej časté
Kašeľ	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspnoe	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Intersticiálna pľúcna choroba	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Pleurálny výpotok	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pľúcna fibróza	Veľmi zriedkavé	Menej časté	Menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
Abdominálna distenzia	Časté	Veľmi časté	Časté
Bolesť brucha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Kolitída	Časté	Časté	Časté
Zápcha	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Znížená chuť do jedla	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Dyspepsia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Ezofagitída	Časté	Časté	Časté
Eruktácia	Menej časté	Menej časté	Časté
Flatulencia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Gastritída	Časté	Časté	Časté

Gastrointestinálne krvácanie	Časté	Časté	Časté
Gastrointestinálny vred	Časté	Časté	Časté
Hyperplázia gingivy	Časté	Časté	Časté
Ileus	Časté	Časté	Časté
Vredy v ústach	Časté	Časté	Časté
Nauzea	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pankreatitída	Menej časté	Časté	Menej časté
Stomatitída	Časté	Časté	Časté
Vracanie	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Hypersenzitivita	Menej časté	Časté	Časté
Hypogamaglobulinémia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>			
Zvýšená hladina alkalickkej fosfatázy v krvi	Časté	Časté	Časté
Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi	Časté	Menej časté	Veľmi časté
Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hepatitída	Časté	Veľmi časté	Menej časté
Hyperbilirubinémia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Žltacka	Menej časté	Časté	Časté
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Akné	Časté	Časté	Veľmi časté
Alopécia	Časté	Časté	Časté
Vyrážka	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hypertrofia kože	Časté	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Artralgia	Časté	Časté	Veľmi časté
Svalová slabosť	Časté	Časté	Veľmi časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Zvýšená hladina urey v krvi	Menej časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hematúria	Veľmi časté	Časté	Časté
Porucha funkcie obličiek	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
Asténia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Triaška	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Edém	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Hernia	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Nevolnosť	Časté	Časté	Časté
Bolesť	Časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Pyrexia	Veľmi časté	Veľmi časté	Veľmi časté
Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov	Menej časté	Menej časté	Menej časté

Poznámka: 991 pacientov po transplantácii obličky (2 g /3 g mykofenolátmofetilu denne), 289 pacientov po transplantácii srdca (3 g mykofenolátmofetilu denne) a 277 pacientov po transplantácii pečene (2 g i.v./3 g perorálne podávaného mykofenolátmofetilu denne) bolo liečených v štúdiách fázy III zameraných na prevenciu rejekcie.

#### *Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Pacienti liečení imunosupresívami vrátane kombinácie liekov zahŕňajúcej mykofenolátmofetil sú vystavení zvýšenému riziku vzniku lymfómov a iných nádorových ochorení, najmä kože (pozri časť 4.4). Údaje trojročného sledovania bezpečnosti u pacientov s obličkovým a srdcovým transplantátom neodhalili neočakávané zmeny vo výskyte nádorových ochorení v porovnaní s 1-ročnými údajmi. Pacienti s pečevým transplantátom boli sledovaní aspoň 1 rok, avšak menej ako 3 roky.

#### *Infekcie*

Všetci pacienti liečení imunosupresívami majú zvýšené riziko bakteriálnych, vírusových a hubových infekcií (niektoré z nich sa môžu skončiť fatálne) vrátane infekcií spôsobených oportunnými patogénmi a latentných reaktivovaných vírusových infekcií. Riziko sa zvyšuje s celkovou imunosupresívnou záťažou (pozri časť 4.4). Najzávažnejšie infekcie boli sepsa, peritonitída, meningitída, endokarditída, tuberkulóza a atypická mykobakteriálna infekcia. V kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov sledovaných minimálne 1 rok po transplantácii obličky, srdca a pečene sa zistilo, že najčastejšími oportunnými infekciami u pacientov užívajúcich CellCept (2 g alebo 3 g denne) v kombinácii s inými imunosupresívami boli candida mucocutaneus, CMV virémia/syndróm a Herpes simplex. Percentuálny podiel pacientov s CMV virémiou/syndrómom bol 13,5 %. U pacientov liečených imunosupresívami, vrátane mykofenolátmofetilu, boli hlásené prípady nefropatie súvisiacej s BK vírusom ako aj prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) súvisiacej s JC vírusom.

#### *Poruchy krvi a lymfatického systému*

Cytopénie vrátane leukopénie, anémie, trombocytopénie a pancytopénie sú známymi rizikami súvisiacimi s mykofenolátmofetilom a môžu viesť alebo prispieť k výskytu infekcií a hemorágií (pozri časť 4.4). Hlásené boli agranulocytóza a neutropénia; preto sa odporúča pravidelné sledovanie pacientov užívajúcich mykofenolátmofetil (pozri časť 4.4). U pacientov liečených mykofenolátmofetilom boli hlásené prípady aplastickej anémie a zlyhania funkcie kostnej drene, z ktorých niektoré boli fatálne.

U pacientov liečených mykofenolátmofetilom boli hlásené prípady čistej aplázie červených krviniek (PRCA) (pozri časť 4.4).

U pacientov liečených mykofenolátmofetilom sa pozorovali ojedinelé prípady abnormálnej morfológie neutrofilov, vrátane získanej Pelgerovej-Huetovej anomálie. Tieto zmeny nie sú spájané s poškodenou funkciou neutrofilov. Pri hematologických vyšetreniach môžu tieto zmeny naznačovať „posun doľava“ v zrelosti neutrofilov, čo môže byť chybné interpretované ako prejav infekcie u imunosuprimovaných pacientov, akými sú pacienti, ktorí užívajú mykofenolátmofetil.

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

Najzávažnejšími poruchami gastrointestinálneho traktu boli tvorba vredov a krvácanie, ktoré sú známymi rizikami súvisiacimi s mykofenolátmofetilom. Počas pivotných klinických skúšaní boli často hlásené vredy v ústach, vredy pažeráka, žalúdka, dvanástnika a čreva, často komplikované krvácaním, ako aj hemateméza, meléna a hemoragické formy gastritídy a kolitídy. Najčastejšími poruchami gastrointestinálneho traktu však boli hnačka, nauzea a vracanie. Endoskopické vyšetrenie vykonané u pacientov s hnačkou súvisiacou s mykofenolátmofetilom odhalilo izolované prípady atrofie črevných klkov (pozri časť 4.4).

#### *Hypersenzitivita*

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane angioneurotického edému a anafylaktickej reakcie.

#### *Gravidita, puerperium a perinatálne stavy*

U pacientok vystavených pôsobeniu mykofenolátmofetilu boli hlásené prípady spontánnych potratov, prevažne v prvom trimestri, pozri časť 4.6.

#### *Vrodené poruchy*

Po uvedení na trh boli u detí pacientov vystavených mykofenolátmofetilu v kombinácii s inými imunosupresívami pozorované vrodené malformácie, pozri časť 4.6.

#### *Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína*

U pacientov liečených mykofenolátmofetilom v kombinácii s inými imunosupresívami boli hlásené ojedinelé prípady intersticiálnej pľúcnej choroby a pulmonálnej fibrózy, niektoré boli fatálne. U detí a dospelých boli hlásené aj prípady bronchiectázií.

#### *Poruchy imunitného systému*

U pacientov, ktorí užívali mykofenolátmofetil v kombinácii s inými imunosupresívami, bola hlásená hypogamaglobulinémia.

#### *Celkové poruchy a reakcie v mieste podania*

Počas pivotných klinických skúšaní bol veľmi často hlásený edém vrátane periférneho edému, edému tváre a skrotálneho edému. Veľmi často bola hlásená aj muskuloskeletálna bolesť, napríklad myalgia a bolesť šije a chrbta.

Akútny zápalový syndróm spojený s inhibítormi de novo syntézy purínov bol popísaný zo skúseností po uvedení lieku na trh ako paradoxná prozápalová reakcia súvisiaca s mofetil-mykofenolátom a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horúčkou, artralgiou, artritídou, bolesťou svalov a zvýšenými zápalovými markermi. Prípady z literatúry preukázali rýchle zlepšenie po vysadení lieku.

#### *Osobitné populácie*

##### *Pediatrická populácia*

Typ a frekvencia nežiaducich reakcií v klinickej štúdií, ktorej sa zúčastnilo 92 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 18 rokov, kde bol mykofenolátmofetil podávaný perorálne v dávke 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne, boli všeobecne podobné účinkom pozorovaným u dospelých pacientov, ktorí dostávali 1 g mykofenolátmofetilu dvakrát denne. V porovnaní s dospelými sa však nasledujúce s liečbou súvisiace nežiaduce účinky vyskytli častejšie u pediatrických pacientov, najmä u detí vo veku do 6 rokov: hnačka, sepsa, leukopénia, anémia a infekcia.

##### *Starší*

U starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) môže vo všeobecnosti existovať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií spôsobených imunosupresiou. U starších pacientov užívajúcich mykofenolátmofetil v kombinácii s inými imunosupresívami môže existovať zvýšené riziko niektorých druhov infekcií (vrátane cytomegalovírusového invazívneho ochorenia tkaniva) a možného gastrointestinálneho krvácania a pľúcneho edému v porovnaní s mladšími jedincami.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Hlásenia o predávkovaní mykofenolátmofetilom sa získali z klinických štúdií a po jeho uvedení na trh. V mnohých z týchto prípadov neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti. V tých prípadoch predávkovania, v ktorých boli hlásené nežiaduce udalosti, tieto udalosti spadajú do známeho bezpečnostného profilu lieku.

Očakáva sa, že predávkovanie mykofenolátmofetilom môže viesť k nadmernej supresii imunitného systému a k zvýšenej náchylnosti na infekcie a k útlmu kostnej drene (pozri časť 4.4). Ak sa vyvinie neutropénia, má sa prerušiť podávanie mykofenolátmofetilu alebo znížiť dávka (pozri časť 4.4).

Nepredpokladá sa, že hemodialýza odstráni klinicky významné množstvá MPA alebo MPAG. Sekvestranty žlčových kyselín, ako je cholestyramín, môžu odstraňovať MPA znižovaním enterohepatálnej recirkulácie liečiva (pozri časť 5.2).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresívne látky, ATC kód: L04AA06.

#### Mechanizmus účinku

Mykofenolátmofetil je 2-morfolinoetyléster MPA. MPA je účinný, selektívny, nekompetitívny a reverzibilný inhibítor inozínmonofosfátdehydrogenázy a preto inhibuje *de novo* cestu syntézy guanozínových nukleotidov bez inkorporácie do DNA.

Keďže proliferácia T- a B-lymfocytov závisí zásadne na *de novo* syntéze purínov, zatiaľ čo iné typy buniek môžu využívať záchranné dráhy, MPA má silnejší cytostatický účinok na lymfocyty ako na iné bunky.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Mykofenolátmofetil sa po perorálnom podaní rýchlo a značne vstrebáva a podrobuje sa úplnému presystémovému metabolizmu na aktívny metabolit MPA. Imunosupresívna aktivita mykofenolátmofetilu koreluje s koncentráciou MPA, čo sa dokázalo supresiou akútnej rejekcie po transplantácii obličky. Priemerná biologická dostupnosť perorálne podaného mykofenolátmofetilu hodnotená na základe MPA AUC je 94 % v porovnaní s i.v. podaným mykofenolátmofetilom. Pri podávaní mykofenolátmofetilu v dávkach 1,5 g dvakrát denne pacientom s transplantátom obličky nemala potrava žiadny vplyv na rozsah jeho absorpcie (MPA AUC). Avšak v prítomnosti jedla došlo k zníženiu MPA  $C_{max}$  o 40 %.

Plazmatické hladiny perorálne podaného mykofenolátmofetilu nie sú systémovo merateľné.

#### Distribúcia

Približne 6 – 12 hodín po podaní dávky sa ako dôsledok enterohepatálnej recirkulácie zvyčajne pozorujú sekundárne zvýšenia plazmatických koncentrácií MPA. Pri súbežnom podaní s cholestyramínom (4 g trikrát denne) dochádza približne k 40 % zníženiu hodnoty AUC MPA, čo poukazuje na významnú enterohepatálnu recirkuláciu. Pri klinicky významných koncentráciách MPA je väzba na plazmatický albumín 97 %.

#### Biotransformácia

MPA sa metabolizuje najmä prostredníctvom glukuronyltransferázy (izoformy UGT1A9) na inaktívny fenolový glukuronid MPA (MPAG). V podmienkach *in vivo* sa MPAG konvertuje späť na voľnú (neviazanú) MPA prostredníctvom enterohepatálneho obehu. Tvorí sa tiež menej významný acylglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakologicky účinný a existuje podozrenie, že je zodpovedný za niektoré vedľajšie účinky MMF (hnačka, leukopénia).

#### Eliminácia

Iba zanedbateľné množstvo liečiva vo forme MPA (< 1 % dávky) sa vylučuje močom. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného mykofenolátmofetilu je zachytnosť podanej dávky úplná, pričom 93 % podanej dávky sa zachytilo v moči a 6 % v stolici. Prevažná časť podanej dávky (asi 87 %) sa vylučuje do moču vo forme MPAG.

MPA and MPAG v klinicky bežných koncentráciách sa nedajú odstrániť hemodialýzou. Avšak pri vysokých plazmatických koncentráciách MPAG (> 100 µg/ml) sa hemodialýzou eliminujú malé množstvá MPAG. Sekvestrany žľočových kyselín, ako je cholestyramín, znižujú AUC MPA prostredníctvom interferencie s enterohepatálnou recirkuláciou liečiva (pozri časť 4.9).

Vylučovanie MPA závisí od niekoľkých transportérov. Do vylučovania MPA sú zapojené polypeptidy transportujúce organické anióny (organic anion-transporting polypeptides - OATP) a proteín 2, s ktorým sa spája mnohopočetná lieková rezistencia (multidrug resistance-associated protein 2 - MRP2); izoformy OATP, MRP2 a proteín zodpovedný za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP) sú transportéry spájané s biliárnou exkréciou glukuronidov. Proteín 1, ktorý sa spája s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (MDR1), je tiež schopný transportovať MPA, ale zdá sa, že jeho príspevok sa vzťahuje len na proces absorpcie. MPA a jej metabolity v obličkách silno interagujú s renálnymi transportérmi organických aniónov.

V počiatočnom období po transplantácii (< 40 dní po transplantácii) boli u pacientov po transplantácii obličky, srdca a pečene priemerné hodnoty MPA AUC približne o 30 % nižšie a  $C_{max}$  približne o 40 % nižšie ako v neskorom potransplantačnom období (3 – 6 mesiacov po transplantácii).

### Osobitné populácie

#### *Porucha funkcie obličiek*

V štúdií s jednorazovým podaním (6 jedincov/skupina) boli priemerné plazmatické hodnoty MPA AUC pozorované u jedincov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o 28 – 75 % vyššie ako u normálnych zdravých jedincov alebo jedincov s menej závažnou poruchou funkcie obličiek. Priemerná hodnota MPAG AUC bola po podaní jednorazovej dávky 3 – 6-krát vyššia u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek ako u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek alebo u normálnych zdravých jedincov. Tento fakt zodpovedá známemu spôsobu vylučovania MPAG obličkami. Viacnásobné dávkovanie mykofenolátmofetilu u pacientov so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek sa neskúmalo. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov po transplantácii srdca a pečene so závažnou chronickou poruchou funkcie obličiek.

#### *Oneskorené obnovenie funkcie transplantovaných obličiek*

U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie transplantovaných obličiek boli priemerné hodnoty MPA AUC<sub>(0-12 h)</sub> porovnateľné s hodnotami dosiahnutými u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie transplantátu. Priemerné plazmatické hodnoty MPAG AUC<sub>(0-12 h)</sub> boli 2 – 3-krát vyššie ako u pacientov po transplantácii bez oneskoreného obnovenia funkcie transplantátu. U pacientov s oneskoreným obnovením funkcie transplantovaných obličiek môže byť prechodné zvýšenie voľnej frakcie a plazmatickej koncentrácie MPA. Úprava dávkovania mykofenolátmofetilu nie je potrebná.

#### *Porucha funkcie pečene*

U dobrovoľníkov s alkoholickou cirhózou sa zistilo, že glukuronidačné procesy MPA v pečeni sú v dôsledku pečeneového parenchýmového ochorenia relatívne neovplyvnené. Vplyv ochorenia pečene na tento proces pravdepodobne závisí od typu ochorenia. Avšak pečeneové ochorenie s prevažne biliárnym poškodením ako je primárna biliárna cirhóza, môže mať odlišný vplyv.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické parametre sa hodnotili u 49 pediatrických pacientoch po transplantácii obličky (vo veku 2 až 18 rokov) užívajúcich mykofenolátmofetil perorálne v dávke 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne. Pri podaní tejto dávky sa dosiahli podobné hodnoty MPA AUC ako u dospelých pacientov po transplantácii obličky užívajúcich mykofenolátmofetil v dávke 1 g dvakrát denne v počiatočnom a neskorom potransplantačnom období. Hodnoty MPA AUC v rôznych vekových skupinách boli v počiatočnom a neskorom potransplantačnom období podobné.

#### *Starší ľudia*

Farmakokinetika mykofenolátmofetilu a jeho metabolitov nebola zmenená u starších pacientov (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími pacientmi, ktorí podstúpili transplantáciu.



#### *Pacientky užívajúce perorálne kontraceptíva*

Štúdia súbežného podávania mykofenolátmofetilu (1 g dvakrát denne) a kombinovaných perorálnych kontraceptív s obsahom etinylestradiolu (0,02 mg až 0,04 mg) a levonorgestrelu (0,05 mg až 0,15 mg), dezogestrelu (0,15 mg) alebo gestodénu (0,05 mg až 0,10 mg) vykonaná s 18 ženami, ktoré sa nepodrobili transplantácii (neužívajúce iné imunosupresíva) počas troch po sebe nasledujúcich menštruačných cykloch nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv mykofenolátu na účinok perorálnych kontraceptív spočívajúci v supresii ovulácie. Sérové hodnoty LH, FSH a progesterónu neboli významne ovplyvnené. Súbežné podanie mykofenolátmofetilu neovplyvnilo farmakokinetiku perorálnych kontraceptív (pozri tiež časť 4.5).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V experimentálnych modeloch nebol mykofenolátmofetil tumorogénny. Pri najvyššej dávke testovanej v štúdiách karcinogenity na zvieratách bola systémová expozícia približne 2 – 3 násobná v porovnaní so systémovou expozíciou (AUC alebo  $C_{max}$ ) pozorovanou u pacientov po transplantácii obličiek pri odporúčanej klinickej dávke 2 g/deň a 1,3 – 2 násobná v porovnaní so systémovou expozíciou (AUC alebo  $C_{max}$ ) pozorovanou u pacientov po transplantácii srdca pri odporúčanej klinickej dávke 3 g/deň.

Dva testy na hodnotenie genotoxicity (*in vitro* stanovenie na myšacom lymfóme a *in vivo* mikronukleový test kostnej drene myši) preukázali, že mykofenolátmofetil môže spôsobiť chromozomálne aberácie. Tieto účinky môžu súvisieť s farmakodynamickým mechanizmom účinku, t.j. inhibíciou syntézy nukleotidov v senzitívnych bunkách. Iné *in vitro* testy na detekciu génových mutácií nepreukázali genotoxickú aktivitu.

Mykofenolátmofetil podávaný v perorálnych dávkach do 20 mg/kg/deň nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov. Systémová expozícia po podaní tejto dávky predstavuje 2 – 3 násobok klinickej expozície pri podaní odporúčanej klinickej dávky 2 g/deň pacientom po transplantácii obličiek a 1,3 – 2 násobok klinickej expozície po podaní odporúčanej klinickej dávky 3 g/deň pacientom po transplantácii srdca. V štúdiách fertility a reprodukcie uskutočnených na potkanoch sa zistilo, že perorálne dávky 4,5 mg/kg/deň spôsobili vznik malformácií (vrátane anoftalmie, nevyvinutia čeluste a hydrocefalu) v prvej generácii potomkov bez prítomnosti toxicity matky. Systémová expozícia pri tejto dávke predstavovala asi 0,5 násobok klinickej expozície pri odporúčanej klinickej dávke 2 g/deň u pacientov po transplantácii obličiek a približne 0,3 násobok klinickej expozície pri odporúčanej klinickej dávke 3 g/deň u pacientov po transplantácii srdca. Nezistil sa žiadny vplyv na fertilitu alebo reprodukčné parametre samíc alebo nasledujúcej generácie.

V štúdiách teratogenity na potkanoch a králikoch sa vyskytli prípady resorpcie a malformácie plodu (vrátane anoftalmie, nevyvinutia čeluste a hydrocefalu) u potkanov po podaní dávky 6 mg/kg/deň a u králikov po podaní dávky 90 mg/kg/deň (vrátane kardiovaskulárnych a renálnych anomálií ako je ektopia srdca a ektopia obličiek a diafragmatická a umbilikálna hernia), bez prítomnosti toxicity pre matku. Systémová expozícia pri týchto hladinách bola približne rovnaká alebo nižšia ako 0,5 násobok klinickej expozície pri odporúčanej klinickej dávke 2 g/deň podanej pacientom po transplantácii obličiek a približne 0,3 násobok klinickej expozície odporúčanej klinickej dávke 3 g/deň podanej pacientom po transplantácii srdca (pozri časť 4.6).

Najviac ovplyvnenými orgánmi v toxikologických štúdiách s mykofenolátmofetilom na potkanoch, myšiach, psoch a opiciach bol hematopoetický a lymfatický systém. Tieto účinky sa pozorovali pri hladinách systémovej expozície, ktoré boli rovnaké alebo nižšie ako klinická expozícia pri odporúčanej dávke 2 g/deň podanej príjemcom renálneho transplantátu. U psov boli pozorované gastrointestinálne účinky pri hladinách systémovej expozície, ktoré boli rovnaké alebo nižšie ako klinická expozícia pri odporúčanej dávke. Gastrointestinálne a renálne účinky prejavujúce sa dehydratáciou sa tiež pozorovali u opíc po podaní najvyššej dávky (hladiny systémovej expozície rovnaké alebo vyššie ako klinická expozícia). Zdá sa, že predklinický profil toxicity mykofenolátmofetilu je v súlade s nežiaducimi účinkami pozorovanými v klinických štúdiách u ľudí. Tieto štúdie teraz poskytujú údaje o bezpečnosti lieku, ktoré predstavujú relevantnejšie údaje pre ľudskú populáciu (pozri časť 4.8).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

*Jadro tablety:*

mikrokryštalická celulóza  
povidón  
mastenec  
stearát horečnatý  
sodná soľ kroskarmelózy

*Obal tablety:*

hypromelóza  
hydroxypropylcelulóza  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol (400)  
čierny oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PE/PVDC/Al blister

Veľkosti balenia: 50, 100, 120, 150, 180, 250 filmom obalených tabliet

HDPE fľaša

Veľkosti balenia: 50, 150 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Keďže sa v štúdiách na potkanoch a králikoch dokázali teratogénne účinky mykofenolátmofetilu, tablety sa nesmú drviť.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

59/0415/08-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15.augusta 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27.júna 2012

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Máj 2024