CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mykofenolan mofetylu Accord, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera równowartość 500 mg mykofenolanu mofetylu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały do białawego liofilizowany proszek, pH w zakresie około 2,4 do 3,1. Osmolalność w zakresie 300 do 340 mOsmol/kg, dotyczy gotowego roztworu do infuzji o stężeniu 6 mg/ml, powstałego po rozpuszczeniu proszku i rozcieńczeniu w 5% roztworze glukozy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Mykofenolan mofetylu Accord powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy transplantologów z odpowiednim doświadczeniem klinicznym.

UWAGA: PRODUKTU MYKOFENOLAN MOFETYLU ACCORD W POSTACI ROZTWORU DO PODAWANIA DOŻYLNEGO NIGDY NIE NALEŻY PODAWAĆ W SZYBKIM WSTRZYKNIĘCIU ANI W BOLUSIE.

Dawkowanie

Produkt Mykofenolan mofetylu Accord jest alternatywną postacią dla postaci doustnej (kapsułki, tabletki oraz proszku do sporządzania zawiesiny doustnej) i może być podawany choremu przez okres do 14 dni. Pierwszą dawkę produktu Mykofenolan mofetylu Accord należy podać choremu w ciągu 24 godzin po transplantacji.

Po przygotowaniu roztworu o stężeniu wynoszącym 6 mg/ml, produkt Mykofenolan mofetylu Accord należy podać w powolnym wlewie dożylnym, trwającym 2 godziny. Roztwór może być podany do żyły obwodowej lub centralnej (patrz punkt 6.6).

Przeszczepienie nerki: dawka zalecana u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobowa 2 g).

Przeszczepienie wątroby: dawka zalecana produktu Mykofenolan mofetylu Accord podawanego dożylnie u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1 g dwa razy na dobę (dawka dobowa 2 g). Dożylne podawanie produktu Mykofenolan mofetylu Accord należy rozpocząć w ciągu 4 dni po transplantacji wątroby, doustne podawanie mykofenolanu mofetylu należy rozpocząć gdy tylko może być tolerowane. Dawka zalecana mykofenolanu mofetylu podawanego doustnie u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosi 1,5 g dwa razy na dobę (dawka dobowa 3 g).

Stosowanie w szczególnych populacjach

Dzieci i młodzież: bezpieczeństwo stosowania i skuteczność mykofenolanu mofetylu u dzieci nie zostały ustalone. Brak danych dotyczących farmakokinetyki mykofenolanu mofetylu u dzieci po przeszczepieniu nerki. Brak danych dotyczących farmakokinetyki u dzieci po przeszczepieniu wątroby.

Osoby w podeszłym wieku: zalecana dawka wynosząca 1 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby odpowiednia jest również dla pacjentów w podeszłym wieku.

Niewydolność nerek: u pacjentów po przeszczepieniu nerki z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m), poza okresem bezpośrednio po przeszczepieniu nerki, należy unikać podawania dawki większej niż 1 g dwa razy na dobę. Chorych tych należy także uważnie obserwować. U pacjentów, u których podjęcie czynności przez przeszczepiony narząd opóźnia się, nie jest wymagana zmiana dawkowania leku (patrz punkt 5.2). Brak jest danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu wątroby z ciężką, przewlekłą niewydolnością nerek.

Ciężka niewydolność wątroby: nie ma potrzeby zmiany dawkowania u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem miąższu wątroby.

Stosowanie podczas epizodu ostrego odrzucania:
Kwas mykofenolowy (MPA) jest czynnym metabolitem mykofenolanu mofetylu. Odrzucanie przeszczepionej nerki nie powoduje zmian farmakokinetyki MPA; nie jest wymagane zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania produktu Mykofenolan mofetylu Accord. Brak jest danych dotyczących farmakokinetyki podczas odrzucania przeszczepionej wątroby.

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

Sposób podawania

Po przygotowaniu roztworu o stężeniu wynoszącym 6 mg/ml, produkt Mykofenolan mofetylu Accord należy podać w powolnym wlewie dożylnym, trwającym 2 godziny. Roztwór może być podany do żyły obwodowej lub centralnej (patrz punkt 6.6).

Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub w trakcie jego podawania

Ze względu na wykazane teratogenne działanie mykofenolanu mofetylu u szczurów i królików, należy unikać bezpośredniego kontaktu skóry lub błon śluzowych z suchym proszkiem lub przygotowanym roztworem produktu leczniczego Mykofenolan mofetylu Accord. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć skórę wodą z mydłem, oczy należy przemyć zwykłą wodą.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Mykofenolan mofetylu Accord nie powinien być podawany pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości po podaniu produktu Mykofenolan mofetylu Accord (patrz punkt 4.8.).

Produkt Mykofenolan mofetylu Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z alergią na polisorbat 80.

Produkt Mykofenolan mofetylu Accord nie powinien być stosowany przez kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).

Leczenia produktem Mykofenolan mofetylu Accord u kobiet w wieku rozrodczym nie można rozpocząć bez uzyskania wyniku testu ciążowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).

Produktu Mykofenolan mofetylu Accord nie należy stosować podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy Mykofenolan mofetylu Accord nie powinien być stosowany przez kobiety karmiące piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwory

U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem Mykofenolan mofetylu Accord, zwiększone jest ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej wydaje się być bardziej związane z intensywnością i długością leczenia niż z podawaniem określonego leku. Głównym zaleceniem służącym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia raka skóry jest ograniczenie narażenia skóry na działanie promieni słonecznych i UV przez stosowanie odzieży ochronnej oraz filtrów przeciwsłonecznych o wysokim wskaźniku ochrony.

Zakażenia

U pacjentów leczonych immunosupresyjnie, także produktem Mykofenolan mofetylu Accord, stwierdzono występowanie zwiększonego ryzyka zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz posocznicy (patrz punkt 4.8). Te zakażenia obejmują reaktywacje latentnych zakażeń wirusowych, takich jak reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C oraz zakażeń wywołanych przez poliomawirusy (nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia PML związana z zakażeniem wirusem JC). Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u będących nosicielami pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi. Wymienione powyżej zakażenia są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i mogą prowadzić do ciężkich lub zagrażających życiu stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych immunosupresyjnie, u których stwierdzono pogarszającą się czynność nerek lub objawy neurologiczne. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii związane z nawracającymi zakażeniami u pacjentów otrzymujących mykofenolan sodu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zamiana pochodnych kwasu mykofenolowego na inny lek immunosupresyjny skutkowała powrotem stężenia przeciwciał IgG w surowicy do wartości prawidłowych. U pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu, u których występują nawracające zakażenia należy kontrolować stężenie immunoglobulin w surowicy. W przypadku wystąpienia utrzymującej się istotnej klinicznie hipoimmunoglobulinemii rozważyć należy podjęcie odpowiedniego leczenia biorąc uwagę cytostatyczne działanie kwasu mykofenylowego na limfocyty T i B.

Zgłaszano przypadki rozstrzeni oskrzeli u dorosłych i dzieci przyjmujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zamiana mykofenolanu mofetylu na inny lek immunosupresyjny powodowała poprawę ze strony układu oddechowego. Ryzyko wystąpienia rozstrzeni oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem leku na płuca. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc, niektóre z nich zakończone zgonem (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci, u których wystąpią uporczywe objawy płucne takie jak kaszel i duszności zostali poddani diagnostyce.

Krew i układ odpornościowy

Pacjentów otrzymujących produkt Mykofenolan mofetylu Accord należy kontrolować w kierunku neutropenii, która może być związana z samym stosowaniem produktu Mykofenolan mofetylu Accord, innych leków, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Pacjenci leczeni produktem Mykofenolan mofetylu Accord w pierwszym miesiącu powinni mieć wykonywane pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu, w drugim i trzecim miesiącu leczenia dwa razy na miesiąc, a następnie raz w miesiącu, aż do końca pierwszego roku. W razie wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych < 1,3 x 10^3/µl), może być właściwe przerwanie bądź całkowite zaprzestanie podawania produktu Mykofenolan mofetylu Accord.

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

Pacjenci otrzymujący produkt Mykofenolan mofetylu Accord powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia jakichkolwiek objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów niewydolności szpiku kostnego.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o możliwości zmniejszonej skuteczności szczepień w trakcie leczenia produktem Mykofenolan mofetylu Accord. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Szczepienie przeciwko wirusowi grypy może być korzystne. Należy wziąć pod uwagę krajowe zalecenia dotyczące szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Przewód pokarmowy

Stosowanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym niezbyt częstych przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji, dlatego u chorych z czynnym, nasilonym procesem chorobowym dotyczącym przewodu pokarmowego, Mykofenolan mofetylu Accord powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością.

Mykofenolan mofetylu Accord jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu),

dlatego należy go unikać u chorych z rzadko występującym, wrodzonym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera.

Interakcje

Należy zachować ostrożność podczas zmiany skojarzonego schematu immunosupresyjnego, zawierającego leki które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, np. z cyklosporyny na inne leki, które nie wywierają tego wpływu np. syrolimus, betalacept lub odwrotnie, gdyż może to prowadzić do zmian w ogólnoustrojowym stężeniu MPA. Leki z innych grup, które wpływają na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA np. cholestyraminę należy stosować ostrożnie, ponieważ zmniejsza ona stężenie MPA w osoczu i obniża skuteczność stosowanego mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.5) W pewnym stopniu dzięki krążeniu jelitowo-wątrobowemu spodziewane jest powtórne wchłoniecie leku po dożylnym podaniu Mykofenolanu mofetylu Accord.
W przypadku zmiany leczenia skojarzonego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub odwrotnie) uzasadnione jest monitorowanie stężenia MPA w celu zapewnienia odpowiedniej immunosupresji u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym (np. ryzyko odrzucenia przeszczepu, leczenie antybiotykami, dodaniem lub odstawieniem leku wchodzącego w interakcje).

Nie należy podawać produktu leczniczego Mykofenolan mofetylu Accord jednocześnie z azatiopryną, gdyż nie prowadzono badań dotyczących wpływu takiego leczenia skojarzonego.

Nie określono stosunku ryzyka do korzyści dla skojarzonego stosowania mykofenolanu mofetylu z syrolimusem (patrz także punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów
U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takie jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Szczególne grupy pacjentów

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takie jak niektóre zakażenia (w tym inwazyjna choroba cytomegalowirusowa), możliwe krwotoki z przewodu pokarmowego oraz obrzęk płuc, może być większe niż u młodszych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Działanie teratogenne
Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na MMF w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie od 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom od 23% do 27%). Z tego względu produkt Mykofenolan mofetylu Accord jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej, alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem Mykofenolan mofetylu Accord. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzewania ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)
Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Mykofenolan mofetylu Accord, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymywanie się od współżycia. Zaleca się

jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne
Aby dopomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczyć dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności
Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia lub przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Acyklowir: podczas jednoczesnego podawania mykofenolanu mofetylu i acyklowiru obserwowano większe stężenia w osoczu acyklowiru w porównaniu z sytuacją, gdy acyklowir był podawany w monoterapii. Zmiany farmakokinetyki (zwiększenie stężenia MPAG o 8%) MPAG (fenolowego glukuronidu MPA) były minimalne i nie mają znaczenia klinicznego. Ponieważ w przypadku zaburzenia czynności nerek dochodzi do zwiększenia w osoczu zarówno stężenia MPAG, jak i acyklowiru, możliwe jest dla mykofenolanu mofetylu i acyklowiru jak też jego proleku – walacyklowiru, konkurowanie o sekrecję kanalikową i w konsekwencji dalsze zwiększenie ich stężenia.

Leki wpływające na krążenie jelitowo-wątrobowe (np. kolestyramina, cyklosporyna A, antybiotyki): należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania leków, które mają wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe, gdyż istnieje ryzyko zmniejszenia skuteczności mykofenolanu mofetylu.

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

Cyklosporyna A: mykofenolan mofetylu nie wywiera wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny A (CsA). Natomiast w przypadku zaprzestania jednoczesnego stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną, należy spodziewać się zwiększenia wartości AUC MPA o około 30%. CsA wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, co skutkuje zmniejszeniem o 30-50% ekspozycji MPA u biorców przeszczepionej nerki leczonych produktem Mykofenolan mofetylu Accord i CsA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących syrolimus lub belatacept oraz podobne dawki produktu Mykofenolan mofetylu Accord (patrz również punkt 4.4). I odwrotnie, należy się spodziewać zmian ekspozycji MPA po zmianie CsA na inny produkt immunosupresyjny, który nie wpływa na krążenie jelitowo-wątrobowe MPA.

Antybiotyki eliminujące bakterie wytwarzające β-glukuronidazę w jelitach (np. antybiotyki z grupy aminoglikozydów, cefalosporyn, fluorochinolonu i penicyliny) mogą zaburzać krążenie jelitowo-wątrobowe MPAG / MPA, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia ekspozycji ogólnoustrojowej MPA. Dostępne są informacje dotyczące następujących antybiotyków:

Ciprofloksacyna i amoksycylina w połączeniu z kwasem klawulanowym
Zgłaszano zmniejszenie stężenia minimalnego MPA o około 50% u biorców przeszczepu nerki w okresie bezpośrednio po doustnym przyjęciu cyprofloksacyny lub amoksycyliny w połączeniu z kwasem klawulanowym. Ten wpływ zmniejszał się podczas stosowania antybiotyku i ustępował w ciągu kilku dni po zakończeniu antybiotykoterapii. Zmiany w stężeniu minimalnym nie muszą ściśle odzwierciedlać zmian w całkowitej ekspozycji MPA. Z tego względu, zasadniczo nie są konieczne zmiany dawkowania mykofenolanu mofetylu, gdy nie stwierdza się klinicznych objawów zaburzenia czynności przeszczepu. Mimo to należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną podczas terapii skojarzonej oraz przez krótki okres po zakończeniu antybiotykoterapii.

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

Trimetoprim/sulfametoksazol
Nie obserwowano wpływu na biodostępność MPA.

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

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

Izawukonazol
Podczas jednoczesnego podawania izawukonazolu obserwowano zwiększenie ekspozycji na MPA ($AUC_{0-\infty}$) o 35%.

Telmisartan: Jednoczesne stosowanie telmisartanu i produktu Mykofenolan mofetylu Accord skutkowało zmniejszeniem steżeń MPA o około 30%. Telmisartan zmienia wydalanie MPA poprzez zwiększenie ekspresji PPAR gamma (receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów, ang. peroxisome proliferator-activated receptor gamma), co z kolei zwiększa ekspresję i aktywność izoformy 1A9 urydyno-5'-difosforanu glukuronozylotransferazy UGT1A9. Porównując odsetki odrzucania przeszczepu, utraty przeszczepu i profil zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących Mykofenolan mofetylu Accord z, lub bez, jednoczesnego stosowania telmisartanu, nie zauważono klinicznych skutków farmakokinetyki interakcji lekowej.

Gancyklowir: opierając się na wynikach badania dotyczącego podawania pojedynczej zalecanej doustnej dawki mykofenolanu mofetylu oraz dożylnego podawania gancyklowiru oraz znanym wpływie zaburzenia czynności nerek na farmakokinetykę mykofenolanu mofetylu (patrz punkt 4.2) i gancyklowiru, należy oczekiwać, że jednoczesne podanie obu leków (konkurujących ze sobą o wydzielanie kanalikowe) spowoduje zwiększenie stężenia MPAG i gancyklowiru w surowicy. Nie należy spodziewać się istotnego zaburzenia farmakokinetyki MPA i dlatego nie jest wymagana zmiana dawkowania mykofenolanu mofetylu. U chorych z niewydolnością nerek otrzymujących jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego prolek walgancyklowir, należy dokładnie przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, a pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Doustne środki antykoncepcyjne: Jednoczesne podanie mykofenolanu mofetylu nie wpływa w sposób istotny klinicznie na farmakokinetykę ani farmakodynamikę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt
5.2).

Ryfampicyna: u pacjentów nieprzyjmujących również cyklosporyny, jednoczesne podawanie mykofenolanu mofetylu i ryfampicyny powoduje zmniejszoną o 18% do 70% ekspozycję (AUC_{0-12}) na MPA. W przypadku równoczesnego podawania ryfampicyny, należy monitorować ekspozycję na MPA i odpowiednio dostosować dawkę mykofenolanu mofetylu, w celu zapewnienia skuteczności klinicznej.

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

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

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

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Inne interakcje: jednoczesne podawanie probenecidu i mykofenolanu mofetylu powoduje u małp trzykrotnie zwiększoną wartość AUC dla MPAG. Inne leki, o których wiadomo, że podlegają wydzielaniu kanalikowemu mogą zatem konkurować z MPAG o ten mechanizm wydzielania, co może prowadzić do zwiększenia stężenia MPAG w osoczu lub stężenia wspomnianego leku wydzielanego drogą sekrecji kanalikowej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Mykofenolan mofetylu Accord, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymywanie się od współżycia. Poleca się jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża
Produkt Mykofenolan mofetylu Accord jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzuceniu przeszczepu.
Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego.

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

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Mykofenolan mofetylu Accord, pacjentki w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie drugiego testu. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu na termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. Testy ciążowe powinny być powtarzane zgodnie z wymogami klinicznymi (np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z pacjentką wyniki każdego testu ciążowego.
Pacjentka powinna zostać poinformowana o potrzebie zgłoszenia się do lekarza, w przypadku zauważenia objawów ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystapienia samoistnych poronień i wad wrodzonych.
• Zgłaszano 45-49% przypadków samoistnych poronień u kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów miąższowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.

• W oparciu o dane z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadków żywych urodzeń, jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu (w porównaniu do 2 -3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadku pacjentek po przeszczepieniu narządów miąższowych leczonych lekami immnunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u dzieci pacjentek przyjmujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi w czasie ciąży, zgłaszano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych

Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:
• nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe);
• wady twarzy takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małożuchwie oraz hiperteloryzm oczny;
• nieprawidłowości oka (np. szczelina; coloboma);
• wrodzone wady serca takie jak ubytki przegrody przedsionka komory;
• wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia,);
• wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
• wady układu nerwowego takie jak rozszczep kręgosłupa;
• nieprawidłowości nerek.

Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:
• małoocze;
• wrodzona torbiel splotu naczyniówki;
• niewykształcenie przegrody przezroczystej;
• niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały reprodukcyjną toksyczność leku (patrz punkt 5.3).

<u>Karmienie piersią</u>

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

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

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

Płodność
Mykofenolan mofetylu nie wykazał wpływu na płodność samców szczurów po podaniu doustnej dawki wynoszącej do 20 mg/kg/dobę. Ogólna ekspozycja organizmu po podaniu takiej dawki jest 2-3 razy większa niż ekspozycja w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 2 g na dobę. W badaniach nad ustaleniem wpływu produktu na płodność i reprodukcję u samic szczurów wykazano, że podawanie doustnej dawki wynoszącej 4,5 mg/kg/dobę powodowało wystąpienie wad rozwojowych w pierwszym pokoleniu (w tym wrodzonego braku oczu, wrodzonego braku żuchwy, wodogłowia) przy braku objawów toksyczności u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu takiej dawki stanowiła około połowę ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę. Nie stwierdzono wpływu na płodność oraz reprodukcję matek ani osobników należących do następnych pokoleń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Mykofenolan mofetylu Accord wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Produkt leczniczy Mykofenolan mofetylu Accord może powodować senność, splątanie, zawroty głowy, drżenie lub hipotensję i dlatego zaleca się pacjentom zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu wymieniono w Tabeli 1 według systemu klasyfikacji układów i narządów MedDRA wraz z podaniem częstości ich występowania. Kategorie częstości opisujące każde działanie

niepożądane są zgodne z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000). Z uwagi na duże różnice częstości występowania konkretnych działań niepożądanych w różnych wskazaniach transplantologicznych, częstość występowania przedstawiono oddzielnie dla pacjentów po transplantacji nerki i wątroby.

Tabela 1 Działania niepożądane

Działanie niepożądane	**Przeszczepienie nerki**	**Przeszczepienie wątroby**
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenia bakteryjne	Bardzo często	Bardzo często
Zakażenia grzybicze	Często	Bardzo często
Zakażenia pierwotniacze	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakażenia wirusowe	Bardzo często	Bardzo często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Łagodny nowotwór skóry	Często	Często
Chłoniak	Niezbyt często	Niezbyt często
Choroba limfoproliferacyjna	Niezbyt często	Niezbyt często
Nowotwór	Często	Często
Rak skóry	Często	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość	Bardzo często	Bardzo często
Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa	Niezbyt często	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Niezbyt często	Niezbyt często
Krwawy wylew podskórny	Często	Często
Leukocytoza	Często	Bardzo często
Leukopenia	Bardzo często	Bardzo często
Pancytopenia	Często	Często
Chłoniak rzekomy	Niezbyt często	Niezbyt często
Małopłytkowość	Często	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Kwasica	Często	Często
Hipercholesterolemia	Bardzo często	Często
Hiperglikemia	Często	Bardzo często
Hiperkaliemia	Często	Bardzo często
Hiperlipidemia	Często	Często
Hipokalcemia	Często	Bardzo często
Hipokaliemia	Często	Bardzo często
Hipomagnezemia	Często	Bardzo często
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często
Hiperurykemia	Często	Często
Dna moczanowa	Często	Często
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często
Zaburzenia psychiczne		
Stan splątania	Często	Bardzo często
Depresja	Często	Bardzo często

Bezsenność	Często	Bardzo często
Pobudzenie	Niezbyt często	Często
Lęk	Często	Bardzo często
Nietypowe myślenie	Niezbyt często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy	Często	Bardzo często
Ból głowy	Bardzo często	Bardzo często
Hipertonia	Często	Często
Parestezje	Często	Bardzo często
Senność	Często	Często
Drżenie	Często	Bardzo często
Drgawki	Często	Często
Zaburzenia smaku	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia serca		
Tachykardia	Często	Bardzo często
Zaburzenia naczyniowe		
Nadciśnienie	Bardzo często	Bardzo często
Hipotensja	Często	Bardzo często
Torbiel limfatyczna	Niezbyt często	Niezbyt często
Zakrzepica żylna	Często	Często
Rozszerzenie naczyń	Często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Rozstrzenie oskrzeli	Niezbyt często	Niezbyt często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Wysięk opłucnowy	Często	Niezbyt często
Zwłóknienie płuc	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Uczucie rozdęcia brzucha	Często	Bardzo często
Ból brzucha	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie okrężnicy	Często	Często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie przełyku	Często	Często
Odbijanie ze zwracaniem treści pokarmowej	Niezbyt często	Niezbyt często
Wzdęcia	Często	Bardzo często
Zapalenie żołądka	Często	Często
Krwotok z przewodu pokarmowego	Często	Często
Wrzód przewodu pokarmowego	Często	Często
Przerost dziąseł	Często	Często
Niedrożność jelita	Często	Często
Owrzodzenie ust	Często	Często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Często
Zapalenie jamy ustnej	Często	Często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często

Zaburzenia układu immunologicznego		
Nadwrażliwość	Niezbyt często	Często
Hipogammaglobulinemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	Często	Często
Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Często	Bardzo często
Zapalenie wątroby	Często	Bardzo często
Hiperbilirubinemia	Często	Bardzo często
Żółtaczka	Niezbyt często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Trądzik	Często	Często
Łysienie	Często	Często
Wysypka	Często	Bardzo często
Przerost skóry	Często	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bóle stawów	Często	Często
Osłabienie mięśni	Często	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często	Bardzo często
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często	Bardzo często
Krwiomocz	Bardzo często	Często
Zaburzenia czynności nerek	Często	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Osłabienie	Bardzo często	Bardzo często
Dreszcze	Często	Bardzo często
Obrzęk	Bardzo często	Bardzo często
Przepuklina	Często	Bardzo często
Złe samopoczucie	Często	Często
Ból	Często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często
Ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn *de novo*	Niezbyt często	Niezbyt często

Działania niepożądane przypisywane infuzji do żył obwodowych obejmowały zapalenie żyły i zakrzepicę, oba zgłaszane z częstością 4% u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory
U chorych, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym produktem CellCept, jest zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaków i innych nowotworów, szczególnie skóry (patrz punkt 4.4). Dane 3 letnie na temat bezpieczeństwa stosowania leku u chorych po przeszczepieniu nerki nie wykazują nieoczekiwanych zmian w częstości występowania nowotworów w stosunku do wyników jednorocznych. Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

obserwowani byli co najmniej 1 rok lecz krócej niż 3 lata.

Infekcje
U wszystkich pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi jest zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych (z których część może prowadzić do zgonu), w tym zakażeń wywołanych przez drobnoustroje oportunistyczne i reaktywacji utajonego zakażenia wirusowego. Ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Najcięższymi zakażeniami były: posocznica, zapalenie otrzewnej, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie wsierdzia, gruźlica i atypowe zakażenie prątkowe W kontrolowanych badaniach klinicznych u chorych po przeszczepieniu nerki i wątroby, otrzymujących mykofenolan mofetylu (2 g lub 3 g na dobę) w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, w czasie co najmniej jednorocznej obserwacji, najczęstszymi infekcjami oportunistycznymi były: zakażenie skóry i śluzówek *Candida*, wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV, zakażenie wirusem *Herpes simplex*. Wiremia i objawowe zakażenie wirusem CMV wystąpiły u 13,5% chorych. U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym mykofenolanem mofetylu, zgłaszano przypadki nefropatii związanej z wirusem BK, a także przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z wirusem JC.

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

Zgłaszano przypadki wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu, obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii neutrofilów, w tym nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Te zmiany nie są związane z zaburzoną czynnością neutrofilów. Zmiany te mogą sugerować „przesunięcie w lewo" linii dojrzewania neutrofilów w badaniach hematologicznych, co może być błędnie interpretowane jako objaw zakażenia u pacjentów z obniżoną odpornością, takich jak pacjenci, którzy przyjmują mykofenolan mofetylu.

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

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

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

Zaburzenia wrodzone

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

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc i włóknienia płuc u pacjentów Leczonych mykofenolanem mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi; niektóre z tych przypadków kończyły się zgonem. Pojawiły się również zgłoszenia rozstrzeni płuc u dzieci i dorosłych.

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
W badaniach rejestracyjnych bardzo często zgłaszano przypadki obrzęku, w tym obrzęków obwodowych, obrzęków twarzy i moszny. Bardzo często zgłaszano również bóle mięśniowo-szkieletowe, takie jak bóle mięśni oraz ból szyi i pleców.
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn *de novo*, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Szczególe grupy pacjentów

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszenia dotyczące przedawkowania mykofenolanu mofetylu pochodzą z badań klinicznych oraz z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu. W wielu z tych przypadków nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych. W tych przypadkach przedawkowania, w których zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych, zdarzenia te były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego.

Należy spodziewać się, że przedawkowanie mykofenolanu mofetylu może powodować nadmierne hamowanie czynności układu immunologicznego oraz zwiększać wrażliwość na zakażenia i powodować hamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.4). W przypadku wystąpienia neutropenii, należy przerwać podawanie lub zmniejszyć dawkę produktu Mykofenolan mofetylu Accord (patrz punkt 4.4).

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne
kod ATC: L04AA06

Mechanizm działania
Mykofenolan mofetylu jest 2-morfolinoetylowym estrem MPA. MPA jest selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu, dlatego hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T oraz B jest wybitnie uzależniona od syntezy puryn *de novo*, podczas gdy komórki innego typu dysponują alternatywnymi drogami syntezy. Dlatego MPA wywiera silniejsze działanie cytostatyczne na limfocyty niż na inne komórki.
Oprócz hamowania IMPDH, która skutkuje deprywacją limfocytów, MPA wpływa również na komórkowe punkty kontrolne odpowiedzialne za programowanie metaboliczne limfocytów. Wykazano, że przy użyciu ludzkich limfocytów T CD4+ MPA przesuwa aktywność transkrypcyjną w limfocytach ze stanu proliferacyjnego do procesów katabolicznych istotnych dla metabolizmu i przeżycia. Prowadzi to do stanu anergii limfocytów T, w którym komórki przestają reagować na swój swoisty antygen

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu dożylnym mykofenolan mofetylu jest szybko i całkowicie metabolizowany do czynnego metabolitu, kwasu mykofenolowego (MPA). Substancja macierzysta, mykofenolan mofetylu, jest stale wykrywalna w osoczu podczas infuzji dożylnej. MPA w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych wiąże się z albuminami osocza w 97%.

W wyniku krążenia jelitowo–wątrobowego, po około 6-12 godzinach od momentu podania leku zwykle występuje drugi szczyt stężenia MPA w osoczu. Wartość AUC dla MPA zmniejsza się o około 40% w przypadku jednoczesnego podawania kolestyraminy (4 g 3 razy na dobę), wskazuje to na znaczący udział krążenia jelitowo-wątrobowego.

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

Metabolizm
MPA jest metabolizowany głównie przy udziale glukuronylotransferazy (izoforma UGT1A9) do nieaktywnego farmakologicznie fenolowego glukuronidu MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG jest ponownie przekształcany do wolnego MPA w trakcie krążenia jelitowo-wątrobowego. Powstają

również niewielkie ilości acyloglukuronidu (AcMPAG). AcMPAG jest farmakologicznie aktywny i prawdopodobnie odpowiada za niektóre działania niepożądane mykofenolanu mofetylu (biegunka, leukopenia).

Eliminacja
Lek jest wydalany w niewielkich ilościach (< 1% dawki) jako MPA z moczem. Po podaniu doustnym mykofenolanu mofetylu znakowanego radioizotopem nastąpiło jego całkowite wydalenie, 93% podanej dawki wydalone zostało w moczu, a 6% z kałem. Większa część (około 87%) podanej dawki wydalana jest z moczem w postaci MPAG.

MPA i MPAG w stężeniach stwierdzanych w warunkach klinicznych nie są usuwane za pomocą hemodializy. Jednak, gdy stężenie MPAG w osoczu jest duże (> 100 µg/ml), niewielkie ilości MPAG są usuwane. Poprzez wpływ na krążenie jelitowo-wątrobowe leku, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak, cholestyramina, zmniejszają MPA AUC (patrz punkt 4.9).

Rozmieszczenie MPA w organizmie zależy od wielu transporterów. W rozmieszczanie MPA włączone są polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATPs) oraz białko 2 oporności wielolekowej (MRP2); izoformy OATP, MRP2 oraz białko oporności raka piersi (BCRP) są transporterami związanymi z wydzielaniem glukuronidów z kwasami żółciowymi. Białko 1 oporności wielolekowej (MDR1) może również brać udział w transporcie MPA, ale jego udział wydaje się ograniczony do procesu wchłaniania. W nerce, MPA i jego metabolity mogą wchodzić w silną interakcje z nerkowymi transporterami anionów organicznych

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

Równoważność z postaciami doustnymi.
Wartości AUC dla MPA osiągane po dożylnym podaniu mykofenolanu mofetylu 1 g dwa razy na dobę u pacjentów po przeszczepieniu nerki we wczesnym okresie po transplantacji są porównywalne z wartościami osiąganymi po podaniu mykofenolanu mofetylu 1 g dwa razy na dobę doustnie. U pacjentów po przeszczepieniu wątroby, którym podawano mykofenolan mofetylu dożylnie w dawce 1 g dwa razy na dobę, a następnie doustnie w dawce 1,5 g dwa razy na dobę, wartości AUC dla MPA były podobne do wartości uzyskiwanych u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących mykofenolan mofetylu w dawce 1 g dwa razy na dobę.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności nerek:
W badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki leku (każda grupa liczyła 6 osób), średnia osoczowa wartość AUC dla MPA stwierdzana u chorych z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (przesączanie kłębuszkowe < 25 ml/min/1,73 m^2) była o 28-75% większa w porównaniu ze średnimi wartościami obserwowanymi u zdrowych ochotników lub chorych z mniejszym zaburzeniem czynności nerek. Średnia wartość AUC dla MPAG po podaniu pojedynczej dawki była u chorych z ciężką niewydolnością nerek 3-6 razy większa niż u osób z łagodnym zaburzeniem czynności nerek lub u zdrowych ochotników, co wynika z nerkowej drogi eliminacji MPAG. Nie

prowadzono badań dotyczących wielokrotnego podawania dawek mykofenolanu mofetylu chorym z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. Brak danych dotyczących pacjentów po przeszczepieniu wątroby z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Opóźnione podjęcie czynności przez nerkę przeszczepioną:
U chorych, u których podjęcie czynności przez przeszczepioną nerkę było opóźnione, średnia wartość AUC $_{(0\text{-}12\ h)}$ dla MPA była porównywalna z wartością stwierdzaną u pacjentów bez opóźnionej czynności przeszczepu. Średnia osoczowa wartość AUC $_{(0\text{-}12\ h)}$ dla MPAG była u nich 2-3 razy większa niż u chorych, u których nie stwierdzono opóźnionej czynności przeszczepu. Możliwe jest przejściowe zwiększenie wolnej frakcji oraz stężenia osoczowego MPA u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki. Wydaje się, że nie ma potrzeby zmiany dawkowania produktu Mykofenolan mofetylu Accord.

Zaburzenie czynności wątroby:
U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie miąższu tego narządu nie miało istotnego wpływu na proces wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ choroby wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Choroba wątroby z dominującym uszkodzeniem dróg żółciowych, taka jak pierwotna marskość żółciowa, może wykazywać odmienny wpływ.

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

Pacjentki przyjmujące doustne środki antykoncepcyjne:
Przeprowadzono badanie, w którym 18 kobietom niepoddanym zabiegom transplantacji (nie otrzymującym innych leków immunosupresyjnych) podano jednocześnie mykofenolan mofetylu (1 g dwa razy na dobę) oraz doustny złożony środek antykoncepcyjny, zawierający etynyloestradiol (od 0,02 mg do 0,04 mg), lewonorgestrel (od 0,05 mg do 0,15 mg), dezogestrel (0,15 mg) lub gestoden (od 0,05 mg do 0,10 mg). Przez kolejne 3 cykle menstruacyjne mykofenolan mofetylu nie wpływał w sposób istotny klinicznie na hamowanie owulacji przez doustne środki antykoncepcyjne. Stężenia LH, FSH oraz progesteronu w surowicy nie zostały znacząco zmienione. Jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu nie wpływało w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz również punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach eksperymentalnych mykofenolan mofetylu nie wykazywał działania rakotwórczego. Ogólna ekspozycja na lek (AUC lub C_{max}), na którą narażone były zwierzęta po podaniu największej z dawek stosowanych w badaniach dotyczących działania rakotwórczego produktu, była od 2 - 3 razy większa od ekspozycji u pacjentów po przeszczepieniu nerki po podaniu zalecanej dawki stosowanej w warunkach klinicznych (2 g na dobę).

Dwa badania genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka mysiego oraz *in vivo* – test mikrojąderkowy na komórkach szpiku myszy) wykazały zdolność mykofenolanu mofetylu do wywoływania aberracji chromosomowych. Działania te mogą być związane z farmakodynamicznym działaniem mykofenolanu mofetylu tzn. z jego hamującym wpływem na syntezę nukleotydów we wrażliwych komórkach. Inne testy *in vitro* do wykrywania mutacji genowych nie wykazały działania genotoksycznego.

W badaniach dotyczących teratogenności przeprowadzonych u szczurów oraz królików obumarcie i resorpcja płodu oraz wady rozwojowe występowały u szczurów po podaniu dawki wynoszącej 6 mg/kg/dobę (wrodzony brak oczu, wrodzony brak żuchwy oraz wodogłowie) a u królików dawki wynoszącej 90 mg/kg/dobę (wrodzone wady układu sercowo-naczyniowego oraz nerek; takie jak: ektopia serca, ektopia nerek, przepuklina przeponowa i pępkowa) przy braku objawów toksyczności

u matki. Ogólna ekspozycja na lek po podaniu tych dawek jest w przybliżeniu równa lub nieco mniejsza od połowy ekspozycji występującej w warunkach klinicznych po podaniu dawki wynoszącej 2 g na dobę.

Zobacz także punkt 4.6.

W badaniach toksyczności mykofenolanu mofetylu prowadzonych na szczurach, myszach, psach i małpach stwierdzono, że w pierwszym rzędzie uszkodzeniu ulegały układy krwiotwórczy i chłonny. Działanie takie występowało przy ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż obserwowana w warunkach klinicznych po podaniu leku w zalecanej dawce 2 g na dobę. Objawy ze strony przewodu pokarmowego u psów występowały przy ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji stwierdzanej w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki. Objawy ze strony przewodu pokarmowego i nerek wynikające z odwodnienia obserwowano również u małp po podaniu największej dawki leku (ogólna ekspozycja równa lub większa od ekspozycji klinicznej). Profil działań toksycznych mykofenolanu mofetylu stwierdzonych w badaniach na zwierzętach jest zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych, które obecnie dostarczają bardziej istotnych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Kwas cytrynowy bezwodny
Kwas solny
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztworu produktu Mykofenolan mofetylu Accord nie należy mieszać ani podawać równocześnie przez ten sam cewnik dożylny z innymi lekami lub infuzjami dożylnymi.

Produktu Mykofenolan mofetylu Accord nie należy podawać z innymi produktami leczniczymi, oprócz tych, które są wymienione w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji:2 lata

Rozpuszczenie i rozcieńczenie: po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu chemiczną i fizyczną stabilność wykazano przez co najmniej 24 godziny w temperaturze od 20°C do 30°C.

Z punktu widzenia czystości mikrobiologicznej roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji: nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o objętości 20 ml ze szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy bromobutylowej oraz aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.
Mykofenolan mofetylu Accord dostępny jest w opakowaniach zawierających 1 lub 4 fiolki.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowanie roztworu do infuzji (stężenie 6 mg/ml).

Mykofenolan mofetylu Accord nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, dlatego rozpuszczanie i rozcieńczanie produktu musi się odbywać w warunkach aseptycznych.

Przygotowanie produktu Mykofenolan mofetylu Accord przebiega w dwóch etapach.
Pierwszym z nich jest rozpuszczenie produktu w 5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych, a drugi polega na rozcieńczeniu koncentratu również w 5% roztworze glukozy do wlewów dożylnych.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis przygotowania leku:

Etap 1

a) Do przygotowania dawki wynoszącej 1 g należy użyć 2 fiolki produktu Mykofenolan mofetylu Accord. Zawartość każdej fiolki należy rozpuścić przez wstrzyknięcie 14 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych.
b) Fiolką należy delikatnie wstrząsnąć w celu rozpuszczenia produktu i otrzymania jasnożółtego roztworu.
c) Przed dalszym rozcieńczeniem należy sprawdzić, czy w przygotowanym roztworze nie wytrąciły się drobne cząstki i czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. W razie stwierdzenia wymienionych zjawisk fiolkę należy wyrzucić.

Etap 2

a) Rozpuszczoną zawartość dwóch fiolek (zawierających około 2 x 15 ml) należy rozcieńczyć następnie w 140 ml 5% roztworu glukozy do wlewów dożylnych. Końcowe stężenie mykofenolanu mofetylu w tak przygotowanym roztworze do infuzji wynosi 6 mg/ml.
b) Należy sprawdzić czy w roztworze nie wytrąciły się drobne cząstki i czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. W razie stwierdzenia wymienionych zjawisk roztwór należy wyrzucić.

Jeżeli roztwór do infuzji nie został przygotowany bezpośrednio przed użyciem, infuzję należy rozpocząć nie później niż w ciągu 24 godzin od rozpuszczenia i sporządzenia roztworu do infuzji.
Roztwór należy przechowywać w temperaturze 15-30°C.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22501

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.05.2024