

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Mofetilmikofenolat Teva 250 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Telo kapsule je karamelne barve s črnim napisom "250" v smeri osi kapsule

Glava kapsule je svetlo modra s črnim napisom "M" v smeri osi kapsule.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva je indicirano skupaj s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih z alogenim ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

#### Odmerjanje

##### *Uporaba pri presaditvi ledvic*

Odrasli

Zdravljenje je treba uvesti v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

Pediatrični bolniki, stari od 2 do 18 let

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je  $600 \text{ mg/m}^2$ , vzetih peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Kapsule lahko predpišemo samo bolnikom, katerih telesna površina je večja od  $1,25 \text{ m}^2$ . Bolnikom s telesno površino med  $1,25$  in  $1,5 \text{ m}^2$  predpišemo kapsule mofetilmikofenolata v odmerku 750 mg dvakrat na dan (dnevni odmerek 1,5 g). Bolnikom s telesno površino nad  $1,5 \text{ m}^2$  predpišemo kapsule mofetilmikofenolata v odmerku 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g). V tej starostni skupini se v primerjavi z odraslimi bolniki nekateri neželeni učinki pojavljajo pogosteje (glejte poglavje 4.8), zato bo morda treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike vključno z resnostjo neželenega učinka.

Pediatrični bolniki, mlajši od 2 let

O varnosti in učinkovitosti pri otrocih, mlajših od dveh let, je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za navodila o priporočenem odmerjanju, zato uporaba zdravila v tej starostni skupini ni priporočljiva.

### *Uporaba pri presaditvi srca*

#### Odrasli

Zdravljenje je treba uvesti v 5 dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s srčnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

#### Pediatrična populacija

Za otroke s srčnim presadkom podatki niso znani.

### *Uporaba pri presaditvi jeter*

#### Odrasli

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati mofetilmikofenolat intravensko (i.v.), takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko zdravila Mofetilmikofenolat Teva. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

#### Pediatrična populacija

Za otroke in mladostnike z jetrnim presadkom podatki niso znani.

#### Starejši bolniki

Priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1 g dvakrat na dan za bolnike z ledvičnim presadkom in 1,5 g dvakrat na dan za starejše bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom.

#### Ledvična okvara

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike moramo še posebej skrbno nadzorovati. Bolnikom, pri katerih se je po operaciji primerno ledvično delovanje presadka vzpostavilo z zakasnitvijo, prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

#### Huda jetrna okvara

Bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima podatki niso znani.

#### Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MFK). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline, zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ni potrebna. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Teva ni potrebno. Farmakokinetični podatki med zavrnitvijo jetrnega presadka niso znani.

#### Pediatrična populacija

Za otroke s presadkom ni na voljo podatkov o zdravljenju prve ali ponovne zavrnitve.

### Način uporabe

#### Za peroralno uporabo

#### *Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, kapsul ne smemo odpreti ali drobiti, da se izognemo vdihavanju ali neposrednemu stiku praška v kapsulah s kožo ali sluznico. Če pride do stika s praškom, je potrebno temeljito izpiranje z vodo in milom, oči izpiramo le z vodo.

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo za mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Opazili so preobčutljivostne reakcije na mofetilmikofenolat (glejte poglavje 4.8).

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

Zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uvesti pri bolnicah v rodni dobi, ki ne zagotovijo izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uporabljati pri bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Novotvorbe

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva, so izpostavljeni povečanemu tveganju nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj odvisno od intenzivnosti in trajanja imunosupresije kot od specifičnosti učinkovin. Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja nastanka kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

#### Okužbe

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepso (glejte poglavje 4.8). Take okužbe vključujejo latentno virusno reaktivacijo, kot je reaktivacija virusa hepatitisa B ali hepatitisa C in okužbe, povzročene s poliomavirusi (nefropatijo, povezano z virusom BK, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), povezano z virusom JC). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali C so poročali pri bolnikih nosilcih, ki so se zdravili z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtna stanja. Zdravniki naj pomislijo nanje pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi. Mikofenolna kislina ima citostatični učinek na limfocite B in T, kar lahko poveča možnost za resnejši potek bolezni COVID-19, zato je treba razmisliti o ustreznem kliničnem ukrepanju.

Poročali so o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov so se vrednosti serumskih IgG po zamenjavi mofetilmikofenolata z drugim imunosupresivom vrnilo na normalo. Bolnikom, ki jemljejo mofetilmikofenolat in se jim okužbe ponavljajo, je treba določiti raven imunoglobulinov v serumu. V primerih trajne klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba razmisliti o primernem kliničnem ukrepu, upoštevajoč močan citostatični učinek, ki ga ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Objavljeni so bili primeri bronhiektazije pri odraslih in otrocih, ki so prejeli mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov je zamenjava mofetilmikofenolata za drugi imunosupresiv povzročila izboljšanje respiratornih simptomov. Tveganje za bronhiektazijo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih

intersticijske pljučne bolezni in pulmonalne fibroze, nekateri od teh so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike, pri katerih pulmonalni simptomi, kot sta kašelj in dispneja, vztrajajo, je priporočljivo pregledati.

### Krvni in imunski sistem

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva moramo napraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), moramo odmerke zdravila Mofetilmikofenolat Teva zmanjšati ali zdravljenje prekiniti.

Pri zdravljenju z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA – *pure red cell aplasia*). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. PRCA je lahko reverzibilna z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva. Pri bolnikih s presadki se zaradi zmanjšanja tveganja za zavrnitev presadka spremembe v zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva lahko uvaja le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva, moramo opozoriti, da so lahko cepiva manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepiva proti gripi so lahko koristna. Predpisovalci se morajo ravnati po nacionalnih navodilih za cepljenje proti gripi.

### Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat, so opazili povišano incidenco neželenih učinkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami črevesa. Bolnikom s hujšimi boleznimi prebavil v aktivnih fazah dajemo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva zelo previdno in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Zdravila Mofetilmikofenolat Teva zato ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforiboziltransferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

### Medsebojno delovanje

Pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki, dodanim ali ukinjenim zdravilom z medsebojnim delovanjem) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

Ne priporočamo sočasnega dajanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso proučevali.

Razmerja med tveganjem in koristnostjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s sirolimusom še niso raziskali (glejte tudi poglavje 4.5).

### Posebne populacije

Pri starejših bolnikih je v primerjavi z mlajšimi posamezniki možno povečano tveganje za neželene učinke, kot so določene okužbe (vključno z invazivno okužbo tkiva s citomegalovirusom) in krvavitve iz prebavil ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

### Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45 % do 49 %) in kongenitalnih malformacijah (ocenjeni delež 23 % do 27 %). Zato je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z mofetilmikofenolatom. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mofetilmikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

### Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, da se izognemo nosečnosti med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije, razen če niso izbrale metode vzdržnosti (glejte poglavje 4.3). Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

### Izobraževalna gradiva

Imetnik dovoljenja za promet bo v pomoč bolnicam pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu in za zagotovitev dodatnih pomembnih podatkov o varnosti zdravila zdravstvenim delavcem predal izobraževalno gradivo. Izobraževalno gradivo bo okrepilo opozorila o teratogenosti mofetilmikofenolata, zagotovilo nasvet glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in dalo navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati bolnicam v rodni dobi in, če je to primerno, tudi bolnikom, popolne informacije za bolnike o teratogenem tveganju in ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

### Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnice in bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 6 tednov po njegovi ukinitvi ne smejo darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 90 dni po njegovi ukinitvi ne smejo darovati sperme.

### Pomožna snov

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Aciklovir

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili zvečane koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem učinkovin. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (ki ga je za 8 % več) so bile minimalne in niso klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, obstaja možnost, da med mofetilmikofenolatom in aciklovirjem ali njegovim predzdravilom, npr. valaciklovirjem, prihaja do kompeticije pri tubularni sekreciji in do možnih nadaljnjih povečanj koncentracij obeh učinkovin.

### Antacidi in zaviralci protonске črpalke

Pri dajanju antacidov, kot so magnezijevi in aluminijevi hidroksidi, in zaviralcev protonске črpalke, vključno z lanzoprazolom in pantoprazolom, skupaj z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva, so opazili zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini. Pri primerjavi deležev zavrnitve presadka ali deležev izgube presadka med bolniki, ki so jemali zdravilo Mofetilmikofenolat Teva in zaviralce protonске črpalke ter bolniki, ki so jemali zdravilo Mofetilmikofenolat Teva in niso jemali zaviralcev protonске črpalke, niso opazili značilnih razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo teh ugotovitev na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti, kadar je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva sočasno uporabljeno z magnezijevimi in aluminijevi hidroksidi, občutno manjše v primerjavi s sočasno uporabo zdravila Mofetilmikofenolat Teva in zaviralcev protonске črpalke.

### Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotiki)

Pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, je potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo učinkovitost mofetilmikofenolata.

#### *Holestiramin*

Če dajemo holestiramin 4 dni v odmerku 4 g trikrat na dan, ta zmanjša AUC mikofenolne kisline po enkratnem peroralnem vnosu 1,5 g mofetilmikofenolata za približno 40 % (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi holestiramina in mofetilmikofenolata je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost mofetilmikofenolata zmanjšana.

#### *Ciklosporin A*

Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A. Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %. Ciklosporin A vpliva na enterohepatični obtok mikofenolne kisline in s tem zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini za 30 – 50 % pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z mofetilmikofenolatom in ciklosporinom A, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno je pri prehodu z zdravljenja s ciklosporinom A na enega od imunosupresivov, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti mikofenolni kislini.

Antibiotiki, ki uničujejo bakterije v črevesu, ki proizvajajo  $\beta$ -glukuronidazo (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni in razredi penicilinskih antibiotikov), lahko motijo enterohepatični ponovni obtok mikofenolglukuronida/mikofenolne kisline, kar vodi do zmanjšane sistemske izpostavljenosti mikofenolni kislini. Na voljo so podatki v povezavi z naslednjimi antibiotiki:

#### *Ciprofloksacin ali amoksicilin s klavulansko kislino*

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom za približno 50 %. Ta učinek je pojemal z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotikov. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka zdravila Mofetilmikofenolat Teva ponavadi ni potrebno spreminjati.

Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

#### *Norfloksacin in metronidazol*

Pri dajanju mofetilmikofenolata skupaj z norfloksacinom ali metronidazolom zdravim prostovoljcem pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili. Kombinacija norfloksacina in metronidazola pa je zmanjšala izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku mofetilmikofenolata.

#### *Trimetoprim/sulfametoksazol*

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

#### Zdravila, ki vplivajo na glukuronidacijo (npr. izavukonazol, telmisartan)

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na glukuronidacijo mikofenolne kisline, lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je pri sočasni uporabi teh zdravil z mofetilmikofenolatom potrebna previdnost.

#### *Izavukonazol*

Pri sočasni uporabi izavukonazola so opazili povečanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-\infty}$ ) za 35 %.

#### Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in mofetilmikofenolata se je koncentracija mikofenolne kisline zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje mikofenolne kisline tako, da okrepi izražanje receptorja PPAR gama (PPAR – *peroxisome proliferator-activated receptor*), kar posledično okrepi izražanje in aktivnost izooblike encima uridindifosfat-glukuronil-transferaza 1A9 (UGT1A9). Ko so primerjali deleže zavrnitve presadka, deleže izgube presadka ali profile neželenih učinkov med bolniki, zdravljenimi z mofetilmikofenolatom v kombinaciji s telmisartanom ali brez njega, niso opazili nobenih kliničnih posledic farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdraviloma.

#### Ganciklovir:

Na podlagi rezultatov študije enkratnega odmerjanja priporočenih odmerkov peroralne oblike mofetilmikofenolata in intravenske oblike ganciklovirja in znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetiko mofetilmikofenolata (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin, ki tekmujeta v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo zvišanje koncentracij mikofenolglukuronida in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Teva ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo zdravilo mofetilmikofenolat in ganciklovir oziroma njegova predzdravila, npr. valganciklovir, je treba skrbno nadzorovati in preučiti odmerjanje ganciklovirja.

#### Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje mofetilmikofenolata ni vplivalo na farmakodinamiko in farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte poglavje 5.2).

#### Rifampicin

Pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno mofetilmikofenolata in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-12h}$ ) za 18 do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Teva za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

#### Sevelamer

Pri sočasnem dajanju mofetilmikofenolata in sevelamerja so opazili zmanjšanje  $C_{max}$  mikofenolne kisline za 30 % in  $AUC_{0-12h}$  mikofenolne kisline za 25 %, kliničnih posledic (zavrnitve presadka) pa ni bilo. Vseeno je priporočljivo, da dajemo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva vsaj eno uro pred ali tri po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju mofetilmikofenolata z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.



### Takrolimus

Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli mofetilmikofenolat in takrolimus, sprememba AUC in  $c_{\max}$  mikofenolne kisline, aktivnega presnovka mofetilmikofenolata, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa ni bila pomembna. Nasprotno, po dajanju večkratnih odmerkov mofetilmikofenolata (1,5 g dvakrat na dan, zjutraj in zvečer) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, se je AUC takrolimusa povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa mofetilmikofenolat ni spremenil koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

### Živa cepiva

Živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabelem imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### Možne interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo zvišanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako druge učinkovine, za katere je znano, da so podvržene renalni tubularni sekreciji, lahko tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako zvišajo koncentracije mikofenolglukuronida v plazmi ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

### Nosečnost

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva je med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja. Zdravljenja ne smemo uvesti brez predložitve negativnega izvida testa nosečnosti.

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mofetilmikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8–10 dni kasneje. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8-10 dni (zaradi časovnih omejitev organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8-10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve takoj obvestijo svojega zdravnika.

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo;

- Pri nosečnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, so poročali o spontanih splavih pri 45 do 49 % bolnic v primerjavi z med 12 in 33 % pri bolnicah s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata.
- V literaturnih poročilih so se malformacije pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok bolnic, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu, (v primerjavi z 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v celokupni populaciji ter približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih bolnic s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata).

Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so po prihodu zdravila na trg poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z večkratnimi malformacijami. O naslednjih so poročali najpogosteje:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje/srednje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),
- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,
- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se mikofenolna kislina pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mikofenolne kisline pri dojenih otrocih je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva pri doječih materah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

### Moški bolniki

Razpoložljivi klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolatu izpostavljen oče.

Mofetilmikofenolat je močan teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mofetilmikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočnejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

### Plodnost

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in 1,3- do 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. V študijah plodnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri samicah materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. Pri samicah in nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Mofetilmikofenolat ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Mofetilmikofenolat lahko povzroči zaspanost, zmedenost, omotico, tremor ali hipotenzijo, zato bolnikom priporočamo previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnih značilnosti

Med najpogostejšimi in/ali najbolj resnimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo mofetilmikofenolata v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, so bili driska (do 52,6 %), levkopenija (do 45,8 %), bakterijske okužbe (do 39,9 %) in bruhanje (do 39,1 %). Zabeležili so tudi višjo incidenco določenih vrst okužb (glejte poglavje 4.4).

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Zaradi velikih razlik v pogostnosti nekaterih neželenih učinkov pri uporabi za različne indikacije je pogostnost prikazana ločeno za bolnike z ledvičnim, jetrnim in srčnim presadkom.

#### Preglednica 1. Neželeni učinki

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			
bakterijske okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glivične okužbe	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
protozojske okužbe	občasni	občasni	občasni
virusne okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>			
benigna neoplazma kože	pogosti	pogosti	pogosti
limfom	občasni	občasni	občasni

<b>Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
limfoproliferativna motnja	občasni	občasni	občasni
neoplazma	pogosti	pogosti	pogosti
kožni rak	pogosti	občasni	pogosti
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
čista aplazija rdečih krvnih celic	občasni	občasni	občasni
odpoved kostnega mozga	občasni	občasni	občasni
ekhimozna	pogosti	pogosti	zelo pogosti
levkocitoza	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti	občasni
pseudolinfom	občasni	občasni	pogosti
trombocitopenija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
acidoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperholesterolemija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperglikemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperkaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperlipidemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hipokalcemija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
hipokaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti
hiperurikemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
protin	pogosti	pogosti	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti	pogosti
<b>Psihiatrične motnje</b>			
stanje zmedenosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
depresija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nespečnost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
agitacija	občasni	pogosti	zelo pogosti
anksioznost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nenormalno mišljenje	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni živčevja</b>			
omotica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertonija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
parestezija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
somnolenca	pogosti	pogosti	zelo pogosti
tremor	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	pogosti	pogosti

<b>Neželeni učinek (MedDRA)</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
<b>Organski sistem</b>			
disgevizija	občasni	občasni	pogosti
<b>Srčne bolezni</b>			
tahikardija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Žilne bolezni</b>			
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipotenzija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
limfokela	občasni	občasni	občasni
venska tromboza	pogosti	pogosti	pogosti
vazodilatacija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			
bronhiektazija	občasni	občasni	občasni
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
intersticijska bolezen pljuč	občasni	zelo redki	zelo redki
pleuralni izliv	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučna fibroza	zelo redki	občasni	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>			
abdominalna distenzija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
abdominalna bolečina	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
kolitis	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispepsija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
ezofagitis	pogosti	pogosti	pogosti
spahovanje	občasni	občasni	pogosti
flatulenca	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
gastritis	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna razjeda	pogosti	pogosti	pogosti
gingivalna hiperplazija	pogosti	pogosti	pogosti
ileus	pogosti	pogosti	pogosti
razjede ust	pogosti	pogosti	pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	pogosti	občasni
stomatitis	pogosti	pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			
preobčutljivost	občasni	pogosti	pogosti
hipogamaglobulinemija	občasni	zelo redki	zelo redki

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi	pogosti	občasni	zelo pogosti
zvišanje jetrnih encimov	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatitis	pogosti	zelo pogosti	občasni
hiperbilirubinemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zlatenica	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
akne	pogosti	pogosti	zelo pogosti
alopecija	pogosti	pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrofija kože	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
artralgija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
mišična šibkost	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni sečil</b>			
zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišanje uree v krvi	občasni	zelo pogosti	zelo pogosti
hematurija	zelo pogosti	pogosti	pogosti
okvara ledvic	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
astenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
mrzlica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
edem	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hernija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
slabo počutje	pogosti	pogosti	pogosti
bolečina	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov <i>de novo</i>	občasni	občasni	občasni

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Malignosti*

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z mofetilmikofenolatom, imajo zvečano tveganje nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4).

Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnikom z jetrnim presadkom so sledili vsaj 1 leto, vendar pa manj kot 3 leta.

#### *Okužbe*

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, je povečana nevarnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb

(nekateri od teh imajo lahko smrten izid), vključno s tistimi, ki jih povzročajo oportunistični agensi in latentna virusna reaktivacija. Nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najbolj resne okužbe so bile sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza in atipična mikobakterijska okužba. Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih prejeli mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC..

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Citopenije, vključno z levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo, so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom, in lahko povzročijo ali prispevajo k nastanku okužb in krvavitev (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o agranulocitozi in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki prejema mofetilmikofenolat, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih aplastične anemije in odpovedi kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni.

Pri zdravljenju z mofetilmikofenolatom so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšo funkcijo nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi predstavljajo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosupresiranih bolnikih, kot so ti, ki prejema mofetilmikofenolat, napačno razlaga kot znak okužbe.

#### *Bolezni prebavil*

Najresnejše bolezni prebavil so bile razjede in krvavitve, ki so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom. V ključnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o razjedah ust, požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesa, katerih pogosti zaplet je bila krvavitev, pa tudi bruhanje krvi, melena ter hemoragične oblike gastritisa in kolitisa. Najpogostejše bolezni prebavil so bile driska, navzea in bruhanje. Endoskopska preiskava bolnikov, pri katerih se je pojavila driska, povezana z mofetilmikofenolatom, je pokazala posamezne primere atrofije črevesnih resic (glejte poglavje 4.4).

#### *Preobčutljivost*

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angionevrotičnim edemom in anafilaktično reakcijo.

#### *Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju*

Poročali so o primerih spontanih splavov pri bolnicah izpostavljenih mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju, glejte poglavje 4.6.

#### *Kongenitalne okvare*

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnikov, ki so bili izpostavljeni zdravilu Mofetilmikofenolat Teva v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, poročali o kongenitalnih malformacijah; glejte poglavje 4.6.

#### *Bolezni dihal, prsne koša in mediastinalnega prostora*

Pri bolnikih, ki so dobivali mofetilmikofenolat skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri so bili smrtni. Poročali so o primerih bronhiektaze pri otrocih in odraslih.

#### *Bolezni imunskega sistema*

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so mofetilmikofenolat prejeli v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

V ključnih preskušanjih so zelo pogosto poročali o edemu, vključno s perifernim in obraznim edemom ter edemom skrotuma. Zelo pogosto so poročali tudi o mišično-skeletnih bolečinah, kot so mialgija ter bolečine v vratu in hrbtu.

Akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov *de novo*, so iz izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg opisali kot paradokсно predvnetno reakcijo, povezano z mofetilmikofenolatom in mikofenolno kislino, za katero so značilne zvišana telesna temperatura, artralgijska, artritis, bolečina v mišicah in zvišani vnetni označevalci. Primeri iz literature navajajo hitro izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila.

#### Posebne populacije

##### *Pediatrična populacija*

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov v kliničnih študijah, ki so zajele 92 otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bila podobna neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan. Naslednji neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, pa so bili v primerjavi z odraslimi pogostejši pri otrocih in mladostnikih, zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

##### *Starejši bolniki*

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejema zdravilo Mofetilmikofenolat Teva kot del kombinacije imunosupresivnega režima, je v primerjavi z mlajšimi tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitev v prebavilih in pljučnega edema lahko večje.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in med trženjem zdravila. Pri velikem številu primerov o neželenih dogodkih niso poročali. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih dogodkih, pa so ti sovpadali z znanim varnostnim profilom zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno supresijo imunskega sistema in povečalo dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba odmerjanje zdravila Mofetilmikofenolat Teva prekiniti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi s hemodializo odstranili klinično pomembne količine mikofenolne kisline ali mikofenolglukuronida. Adsorbenti žolčnih kislin, kot jeolestiramin, lahko odstranijo mikofenolno kislino z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA06.

#### Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kisline. Mikofenolna kislina je selektivni, nekompetitivni in reverzibilni zaviralec IMPDH in tako zavira de novo sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. Mikofenolna kislina ima večji citostatični učinek na limfocite kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B odločilno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko drugi tipi celic uporabljajo rešilne sintezne poti.

Poleg tega, da zavre IMPDH (s posledično odtegnitvijo limfocitov), vpliva mikofenolna kislina tudi na celične kontrolne točke, odgovorne za presnovno programiranje limfocitov. Z uporabo človeških T-celic CD4+ so ugotovili, da mikofenolna kislina preneha s transkripcijske aktivnosti v limfocitih iz proliferacijskega stanja v katabolne procese, pomembne za presnovo in preživetje, kar vodi v anergično stanje T-celic, zaradi česar te postanejo neodzivne na svoj specifični antigen.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira ter v celoti presnovi v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrinitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje mofetilmikofenolata povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Srednja biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, temelječa na AUC mikofenolne kisline, znaša 94 % glede na intravenske oblike mofetilmikofenolata. Hrana na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom s presajeno ledvico, ne vpliva, zmanjša pa največjo plazemsko koncentracijo ( $C_{max}$ ) mikofenolne kisline za približno 40 %. Mofetilmikofenolata ne zasledimo v plazmi po peroralni uporabi.

#### Porazdelitev

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije mikofenolne kisline 6 do 12 ur po odmerku ponovno zvečajo. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo ponovnega enterohepatičnega obtoka.

V klinično relevantnih koncentracijah je mikofenolna kislina 97-% vezana na plazemske albumine.

V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki po presaditvi ledvic, srca in jeter povprečno za približno 30 % nižjo AUC mikofenolne kisline in za približno 40 % nižjo  $C_{max}$  kot v poznem obdobju po presaditvi (od 3 do 6 mesecev po presaditvi).

#### Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnovi z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid). *In vivo* se v enterohepatičnem obtoku mikofenolglukuronid spremeni nazaj v prosto mikofenolno kislino. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (driska, levkopenija).

#### Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina izloča v urin. Peroralno

zaužit in radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega 93 % s sečem in 6 % z blatom. Večina (87 %) zaužitega odmerka se je izločila v urin v obliki mikofenolglukuronida.

Pri kliničnih koncentracijah mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi ( $> 100 \mu\text{g/ml}$ ) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, vplivajo na enterohepatični obtok zdravila in s tem zmanjšajo AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.9).

Razporeditev mikofenolne kisline je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev mikofenolne kisline vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (OATP – *Organic anion-transporting polypeptides*) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 – *Multidrug resistance-associated protein 2*). Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojk (BCRP – *breast cancer resistance protein*) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (MRP1 – *Multidrug resistance protein 1*) je prav tako lahko prenašalec mikofenolne kisline, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije mikofenolne kisline in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.

Enterohepatični obtok ovira natančno določanje parametrov odstranjevanja mikofenolne kisline, zato je mogoče navesti le navidezne vrednosti. Pri zdravih prostovoljcih je bila približna vrednost očistka 10,6 l/uro in pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo 8,27 l/uro; razpolovni čas je bil 17 ur. Pri bolnikih s presajenim organom je bil povprečni očistek večji (razpon: od 11,9 do 34,9 l/uro), povprečni razpolovni čas pa krajši (od 5 do 11 ur); razlike med bolniki po presaditvi ledvic, jeter ali srca so bile majhne. Pri posameznih bolnikih se ti eliminacijski parametri razlikujejo glede na vrsto sočasnega zdravljenja z drugimi imunosupresivi, čas po presaditvi, koncentracijo albumina v plazmi in delovanje ledvic. Ti dejavniki pojasnijo, zakaj se izpostavljenost zmanjša, če je mofetilmikofenolat uporabljen sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.5), in zakaj se koncentracija v plazmi sčasoma poveča v primerjavi s koncentracijo, opaženo takoj po presaditvi.

### Posebne populacije

#### *Ledvična okvara*

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija  $< 25 \text{ ml/mim}/1,73 \text{ m}^2$ ) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem mikofenolglukuronida skozi ledvice. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro še niso proučevali. Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

#### *Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka*

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja AUC<sub>0-12 ur</sub> mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja AUC<sub>0-12 ur</sub> mikofenolglukuronida pa je bila 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem presadka se lahko pojavi prehodno povišanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilagajanje odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Teva ni potrebno.

#### *Jetrna okvara*

Pri prostovoljcih z alkoholno jetrno cirozo procesi glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih niso bili pomembno spremenjeni zaradi bolezni jetrnega parenhima. Učinki jetrne bolezni na te procese so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek se lahko pokaže pri nekaterih drugih jetrnih boleznih, pri katerih gre predvsem za poškodbe žolčnih izvodil, kot je npr. primarna biliarna ciroza.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih z ledvičnim presadkom (starih od 2 do 18 let), ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli mofetilmikofenolat v odmerku 1 g dvakrat na dan v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC mikofenolne kisline so bile v starostnih skupinah podobne v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi.

### *Starejši bolniki*

Ugotovili so, da farmakokinetika mofetilmikofenolata in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih (≥ 65 let) s presadki v primerjavi z mlajšimi bolniki s presadki ni spremenjena.

### *Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive*

V študiji je 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivov niso jemale) sočasno prejelo 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan in kombinirane kontraceptive, ki so vsebovali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ali gestoden (0,05 mg do 0,10 mg). V treh zaporednih menstruacijskih ciklih niso opazili klinično pomembnih vplivov mofetilmikofenolata na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), folikle stimulirajočega hormona (FSH) in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene. Sočasno jemanje mofetilmikofenolata in peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 4.5).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah karcinogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C<sub>max</sub>) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 2 g na dan, in 1,3- do 2-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C<sub>max</sub>) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (in vitro mišji limfomski preskus ter in vivo mišji mikronukleosni test kostnega mozga) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči prelome kromosomov. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim načinom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi in vitro testi za določanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkorna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemsko izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat večja kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat večja kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom (glejte poglavje 4.6).

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost pri priporočenem odmerjanju 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom. Pri psih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju. Učinki na gastrointestinalni in renalni sistem skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemsko izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Neklinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z neželenimi učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejši (glejte poglavje 4.8).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Kapsula vsebuje

predgeliran koruzni škrob  
povidon K-30  
premrežen natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

##### *Pokrovček*

indigotin (E132)  
titanov dioksid (E171)  
želatina

##### *Telo*

rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172).  
titanov dioksid (E171)  
želatina

Črnilo vsebuje: šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol in kalijev hidroksid.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozorni PVC/PVdC – aluminijasti pretisni omoti v pakiranjih po 100 ali 300 ali 100 x 1 kapsula v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/439/001 (100 kapsul)

EU/1/07/439/002 (300 kapsul)

EU/1/07/439/006 (100 x 1 kapsula)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. februar 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 19. november 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Mofetilmikofenolat Teva 500 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Temno vijoličaste barve, filmsko obložene tablete ovalne oblike, z vgraviranim napisom "M500" na eni strani in brez napisa na drugi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva je indicirano skupaj s ciklosporinom in kortikosteroidi za preprečevanje akutnih zavrinitvenih reakcij pri bolnikih z alogenim ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati in voditi ustrezen specialist za presaditve.

#### Odmerjanje

##### *Uporaba pri presaditvi ledvic*

##### Odrasli

Zdravljenje je treba uvesti v 72 urah po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih z ledvičnim presadkom je 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

##### Pediatrični bolniki, stari od 2 do 18 let

Priporočeni odmerek mofetilmikofenolata je 600 mg/m<sup>2</sup>, vzeti peroralno dvakrat na dan (do največ 2 g na dan). Tablete lahko predpišemo samo bolnikom, katerih telesna površina je večja od 1,5 m<sup>2</sup>, v odmerku 1 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g). V tej starostni skupini se v primerjavi z odraslimi bolniki nekateri neželeni učinki pojavljajo pogosteje (glejte poglavje 4.8), zato bo morda treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje. Pri tem je treba upoštevati ustrezne klinične dejavnike vključno z resnostjo neželenega učinka.

##### Pediatrični bolniki, mlajši od 2 let

O varnosti in učinkovitosti pri otrocih, mlajših od dveh let, je na voljo premalo podatkov. Ti so nezadostni za navodila o priporočenem odmerku, zato uporaba zdravila v tej starostni skupini ni priporočljiva.

### *Uporaba pri presaditvi srca*

#### Odrasli

Zdravljenje je treba uvesti v 5 dneh po presaditvi. Priporočeni odmerek pri bolnikih s srčnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

#### Pediatrična populacija

Za otroke s srčnim presadkom podatki niso znani.

### *Uporaba pri presaditvi jeter*

#### Odrasli

Prve 4 dni po presaditvi jeter je treba dajati mofetilmikofenolat intravensko (i.v.), takoj ko je bolnik sposoben požirati, pa nadaljujemo s peroralno obliko zdravila Mofetilmikofenolat Teva. Priporočeni peroralni odmerek pri bolnikih z jetrnim presadkom je 1,5 g dvakrat na dan (dnevni odmerek 3 g).

#### Pediatrična populacija

Za otroke in mladostnike z jetrnim presadkom podatki niso znani.

#### Starejši bolniki

Priporočeni odmerek za starejše bolnike je 1 g dvakrat na dan za bolnike z ledvičnim presadkom in 1,5 g dvakrat na dan za starejše bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom.

#### Ledvična okvara

Bolnikom s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) izven obdobja neposredno po presaditvi ne dajemo odmerkov, večjih od 1 g dvakrat na dan. Te bolnike moramo še posebej skrbno nadzorovati. Bolnikom, pri katerih se je po operaciji primerno ledvično delovanje presadka vzpostavilo z zakasnitvijo, prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

#### Huda jetrna okvara

Bolnikom z ledvičnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima ni treba prilagajati odmerkov. Za bolnike s srčnim presadkom in hudo boleznijo jetrnega parenhima podatki niso znani.

#### Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo

Aktivni presnovek mofetilmikofenolata je mikofenolna kislina (MFK). Zavrnitev ledvičnega presadka ne spremeni farmakokinetike mikofenolne kisline, zmanjšanje odmerkov ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ni potrebna. Pri zavrnitvi srčnega presadka prilagajanje odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Teva ni potrebno. Farmakokinetični podatki med zavrnitvijo jetrnega presadka niso znani.

#### Pediatrična populacija

Za otroke s presadkom ni na voljo podatkov o zdravljenju prve ali ponovne zavrnitve.

### Način uporabe

#### Za peroralno uporabo

#### *Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

Ker ima mofetilmikofenolat dokazane teratogene učinke pri podganah in kuncih, filmsko obloženih tablet ne smemo drobiti.

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uporabljati pri bolnikih s preobčutljivostjo za mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Opazili so preobčutljivostne reakcije na mofetilmikofenolat (glejte poglavje 4.8).

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uporabljati pri bolnicah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zelo učinkovitih kontracepcijskih metod (glejte poglavje 4.6).

Zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uvesti pri bolnicah v rodni dobi, ki ne zagotovijo izvida testa nosečnosti, da izključimo nenamerno uporabo zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uporabljati med nosečnostjo, razen če ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja za preprečitev zavrnitve presadka (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva ne smemo uporabljati pri bolnicah, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Novotvorbe

Bolniki, ki prejemajo kombinacije imunosupresivnih zdravil, vključno z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva, so izpostavljeni povečanemu tveganju nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj odvisno od intenzivnosti in trajanja imunosupresije kot od specifičnosti učinkovin. Splošen nasvet za zmanjšanje tveganja nastanka kožnega raka je, da se bolniki ne izpostavljajo soncu in UV-svetlobi brez uporabe zaščitne obleke in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

#### Okužbe

Bolniki, ki se zdravijo z imunosupresivi, vključno z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva, imajo povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in protozojske), smrtne okužbe in sepso (glejte poglavje 4.8). Take okužbe vključujejo latentno virusno reaktivacijo, kot je reaktivacija virusa hepatitisa B ali hepatitisa C in okužbe, povzročene s poliomavirusi (nefropatijo, povezano z virusom BK, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), povezano z virusom JC). O primerih hepatitisa zaradi reaktivacije hepatitisa B ali C so poročali pri bolnikih nosilcih, ki so se zdravili z imunosupresivi. Te okužbe so pogosto povezane z visokim imunosupresivnim bremenom in lahko vodijo v resna ali smrtna stanja. Zdravniki naj pomislijo nanje pri ugotavljanju diagnoze pri imunosuprimiranih bolnikih, pri katerih se slabša delovanje ledvic ali so prisotni nevrološki simptomi. Mikofenolna kislina ima citostatični učinek na limfocite B in T, kar lahko poveča možnost za resnejši potek bolezni COVID-19, zato je treba razmisliti o ustreznem kliničnem ukrepanju.

Poročali so o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov so se vrednosti serumskih IgG po zamenjavi mofetilmikofenolata z drugim imunosupresivom vrnile na normalo. Bolnikom, ki jemljejo mofetilmikofenolat in se jim okužbe ponavljajo, je treba določiti raven imunoglobulinov v serumu. V primerih trajne klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba razmisliti o primerem kliničnem ukrepu, upoštevajoč močan citostatični učinek, ki ga ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Objavljeni so bili primeri bronhiektaze pri odraslih in otrocih, ki so prejeli mofetilmikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. V nekaj od teh primerov je zamenjava mofetilmikofenolata za drugi imunosupresiv povzročila izboljšanje respiratornih simptomov. Tveganje za bronhiektazo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali z neposrednim učinkom na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pulmonalne fibroze, nekateri od teh so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike,



pri katerih pulmonalni simptomi, kot sta kašelj in dispneja, vztrajajo, je priporočljivo pregledati.

### Krvni in imunski sistem

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva, je treba skrbno nadzorovati zaradi nevtropenije, ki je lahko posledica jemanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva, sočasno uporabljenih zdravil, virusnih okužb ali nekaterih kombinacij teh vzrokov. Med zdravljenjem z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva moramo napraviti preiskave celotne krvne slike enkrat na teden prvi mesec, dvakrat mesečno v drugem in tretjem mesecu in nato enkrat mesečno v prvem letu. Če se pojavi nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), moramo odmerke zdravila Mofetilmikofenolat Teva zmanjšati ali zdravljenje prekiniti.

Pri zdravljenju z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA - *pure red cell aplasia*). Mehanizem z mofetilmikofenolatom sprožene PRCA ni znan. PRCA je lahko reverzibilna z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva. Pri bolnikih s presadki se zaradi zmanjšanja tveganja za zavrnitev presadka spremembe v zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva lahko uvaja le pod ustreznim nadzorom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva, je treba naročiti, da morajo takoj poročati o kakršnem koli znaku okužbe, nepričakovani modrici, krvavitvi ali drugih znakih odpovedi kostnega mozga.

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva, moramo opozoriti, da so lahko cepiva manj učinkovita, uporabi živih cepiv pa se morajo izogibati (glejte poglavje 4.5). Cepiva proti gripi so lahko koristna. Predpisovalci se morajo ravnati po nacionalnih navodilih za cepljenje proti gripi.

### Prebavila

Pri bolnikih, ki so prejeli mofetilmikofenolat, so opazili povečano incidenco neželenih učinkov v prebavilih, vključno z redkimi primeri razjed v prebavnem traktu, krvavitvami in perforacijami črevesa. Bolnikom s hujšimi boleznimi prebavil v aktivnih fazah dajemo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva zelo previdno in pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva je zaviralec inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMPDH). Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva zato ne dajemo bolnikom z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin-fosforiboziltransferaze (HGPRT), kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

### Medsebojno delovanje

Pri prehodu s kombiniranega zdravljenja s shemo z imunosupresivi, ki ovirajo enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. ciklosporin) na druge, ki nimajo takega učinka (npr. takrolimus, sirolimus, belatacept), ali obratno, je potrebna previdnost, saj to lahko vodi k spremembam izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline (npr. holestiramin, antibiotiki), je treba uporabljati previdno, saj lahko zmanjšajo plazemske koncentracije in učinkovitost mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.5). Pri zamenjavi kombiniranega zdravljenja (npr. z zdravljenja s ciklosporinom na zdravljenje s takrolimusom ali obratno) ali za zagotovitev ustrezne imunosupresije pri bolnikih z visokim imunološkim tveganjem (npr. tveganjem zavrnitve, zdravljenjem z antibiotiki, dodanim ali ukinjenim zdravilom z medsebojnim delovanjem) je primerno spremljanje terapevtskih koncentracij mikofenolne kisline.

Ne priporočamo sočasnega dajanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva in azatioprina, ker kombiniranega jemanja teh zdravil niso proučevali.

Razmerja med tveganjem in koristnostjo mofetilmikofenolata v kombinaciji s sirolimusom še niso raziskali

(glejte tudi poglavje 4.5).

### Posebne populacije

Pri starejših bolnikih je v primerjavi z mlajšimi posamezniki možno povečano tveganje za neželene učinke, kot so določene okužbe (vključno z invazivno okužbo tkiva s citomegalovirusom) in krvavitve iz prebavil ter pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

### Teratogeni učinki

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45 % do 49 %) in kongenitalnih malformacijah (ocenjeni delež 23 % do 27 %). Zato je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z mofetilmikofenolatom. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mofetilmikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

### Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, da se izognemo nosečnosti med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije, razen če niso izbrale metode vzdržnosti (glejte poglavje 4.3). Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

### Izobraževalna gradiva

Imetnik dovoljenja za promet bo v pomoč bolnicam pri preprečevanju izpostavitve ploda mofetilmikofenolatu in za zagotovitev dodatnih pomembnih podatkov o varnosti zdravila zdravstvenim delavcem predal izobraževalno gradivo. Izobraževalno gradivo bo okrepilo opozorila o teratogenosti mofetilmikofenolata, zagotovilo nasvet glede kontracepcije pred začetkom zdravljenja in dalo navodila glede potrebe po testiranju nosečnosti. Zdravnik mora dati bolnicam v rodni dobi in, če je to primerno, tudi bolnikom, popolne informacije za bolnike o teratogenem tveganju in ukrepih za preprečevanje nosečnosti.

### Dodatni previdnostni ukrepi

Bolnice in bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 6 tednov po njegovi ukinitvi ne smejo darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in vsaj še 90 dni po njegovi ukinitvi ne smejo darovati sperme.

### Pomožna snov

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Aciklovir

Pri sočasni uporabi aciklovirja in mofetilmikofenolata so opazili zvečane koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi v primerjavi s samostojnim jemanjem učinkovin. Spremembe v farmakokinetiki mikofenolglukuronida (ki ga je za 8 % več) so bile minimalne in niso klinično pomembne. Ker so pri ledvični okvari koncentracije mikofenolglukuronida in aciklovirja v plazmi povečane, obstaja možnost, da med mofetilmikofenolatom in aciklovirjem ali njegovim predzdravilom, npr. valaciklovirjem, prihaja do kompeticije pri tubularni sekreciji in do možnih nadaljnjih povečanj koncentracij obeh učinkovin.

### Antacidi in zaviralci protonске črpalke

Pri dajanju antacidov, kot so magnezijevi in aluminijevi hidroksidi, in zaviralcev protonске črpalke, vključno z lanzoprazolom in pantoprazolom, skupaj z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva, so opazili zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini. Pri primerjavi deležev zavrnitve presadka ali deležev izgube presadka med bolniki, ki so jemali zdravilo Mofetilmikofenolat Teva in zaviralce protonске črpalke ter bolniki, ki so jemali zdravilo Mofetilmikofenolat Teva in niso jemali zaviralcev protonске črpalke, niso opazili značilnih razlik. Ti podatki podpirajo ekstrapolacijo teh ugotovitev na vse antacide, saj je zmanjšanje izpostavljenosti, kadar je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva sočasno uporabljeno z magnezijevimi in aluminijevi hidroksidi, občutno manjše v primerjavi s sočasno uporabo zdravila Mofetilmikofenolat Teva in zaviralcev protonске črpalke.

### Zdravila, ki vplivajo na enterohepatični obtok (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotiki)

Pri uporabi zdravil, ki vplivajo na enterohepatični obtok, je potrebna previdnost, saj lahko zmanjšajo učinkovitost mofetilmikofenolata.

#### *Holestiramin*

Če dajemo holestiramin 4 dni v odmerku 4 g trikrat na dan, ta zmanjša AUC mikofenolne kisline po enkratnem peroralnem vnosu 1,5 g mofetilmikofenolata za približno 40 % (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2). Pri sočasni uporabi holestiramina in mofetilmikofenolata je potrebna previdnost, saj je lahko učinkovitost mofetilmikofenolata zmanjšana.

#### *Ciklosporin A*

Mofetilmikofenolat ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina A. Če pa sočasno zdravljenje s ciklosporinom prekinemo, lahko pričakujemo povečanje AUC mikofenolne kisline za približno 30 %. Ciklosporin A vpliva na enterohepatični obtok mikofenolne kisline in s tem zmanjša izpostavljenost mikofenolni kislini za 30 – 50 % pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so bili zdravljeni z mofetilmikofenolatom in ciklosporinom A, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli sirolimus ali belatacept in podobne odmerke mofetilmikofenolata (glejte tudi poglavje 4.4). Nasprotno je pri prehodu z zdravljenja s ciklosporinom A na enega od imunosupresivov, ki ne vplivajo na enterohepatični obtok mikofenolne kisline, treba pričakovati spremembe izpostavljenosti mikofenolni kislini.

Antibiotiki, ki uničujejo bakterije v črevesu, ki proizvajajo  $\beta$ -glukuronidazo (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni in razredi penicilinskih antibiotikov), lahko motijo enterohepatični ponovni obtok mikofenolglukuronida/mikofenolne kisline, kar vodi do zmanjšane sistemske izpostavljenosti mikofenolni kislini. Na voljo so podatki v povezavi z naslednjimi antibiotiki:

#### *Ciprofloksacin ali amoksicilin s klavulansko kislino*

Pri bolnikih z ledvičnim presadkom so v dneh, ki so sledili začetku zdravljenja s peroralnim ciprofloksacinom ali amoksicilinom s klavulansko kislino, poročali o zmanjšanju najnižje koncentracije mikofenolne kisline pred naslednjim odmerkom za približno 50 %. Ta učinek je pojemal z nadaljnjo uporabo antibiotikov in prenehal v nekaj dneh po ukinitvi antibiotikov. Spremembe koncentracije pred naslednjim odmerkom morda niso točen pokazatelj sprememb v celokupni izpostavljenosti mikofenolni kislini. Zato v odsotnosti kliničnih znakov slabega delovanja presadka odmerka zdravila Mofetilmikofenolat Teva ponavadi ni potrebno spreminjati.

Vendar pa je med jemanjem te kombinacije zdravil in kratek čas po prenehanju jemanja antibiotikov potreben pazljiv klinični nadzor.

#### *Norfloksacin in metronidazol*

Pri dajanju mofetilmikofenolata skupaj z norfloksacinom ali metronidazolom zdravim prostovoljcem pomembnega medsebojnega delovanja niso opazili. Kombinacija norfloksacina in metronidazola pa je zmanjšala izpostavljenost mikofenolni kislini za približno 30 % po enkratnem odmerku mofetilmikofenolata.

#### *Trimetoprim/sulfametoksazol*

Vplivov na biološko uporabnost mikofenolne kisline niso opazili.

#### Zdravila, ki vplivajo na glukuronidacijo (npr. izavukonazol, telmisartan)

Sočasna uporaba zdravil, ki vplivajo na glukuronidacijo mikofenolne kisline, lahko spremeni izpostavljenost mikofenolni kislini. Zato je pri sočasni uporabi teh zdravil z mofetilmikofenolatom potrebna previdnost.

#### *Izavukonazol*

Pri sočasni uporabi izavukonazola so opazili povečanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-\infty}$ ) za 35 %.

#### Telmisartan

Ob sočasnem jemanju telmisartana in mofetilmikofenolata se je koncentracija mikofenolne kisline zmanjšala za približno 30 %. Telmisartan spreminja izločanje mikofenolne kisline tako, da okrepi izražanje receptorja PPAR gama (PPAR – *peroxisome proliferator-activated receptor*), kar posledično okrepi izražanje in aktivnost izooblike encima uridindifosfat-glukuronil-transferaza 1A9 (UGT1A9). Ko so primerjali deleže zavrnitve presadka, deleže izgube presadka ali profile neželenih učinkov med bolniki, zdravljenimi z mofetilmikofenolatom v kombinaciji s telmisartanom ali brez njega, niso opazili nobenih kliničnih posledic farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med zdraviloma.

#### Ganciklovir

Na podlagi rezultatov študije enkratnega odmerjanja priporočenih odmerkov peroralne oblike mofetilmikofenolata in intravenske oblike ganciklovirja in znanih učinkov ledvične okvare na farmakokinetiko mofetilmikofenolata (glejte poglavje 4.2) in ganciklovirja, je pričakovati, da bo sočasno dajanje obeh učinkovin, ki tekmuje v mehanizmih renalne tubularne sekrecije, povzročilo zvišanje koncentracij mikofenolglukuronida in ganciklovirja. Znatnih sprememb v farmakokinetiki mikofenolne kisline ni pričakovati, zato prilagajanje odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Teva ni potrebno. Bolnike z ledvično okvaro, ki sočasno dobivajo zdravilo mofetilmikofenolat in ganciklovir oziroma njegova predzdravila, npr. valganciklovir, je treba skrbno nadzorovati in proučiti odmerjanje ganciklovirja.

#### Peroralni kontraceptivi

Sočasno jemanje mofetilmikofenolata ni vplivalo na farmakodinamiko in farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte poglavje 5.2).

#### Rifampicin

Pri bolnikih, ki ne jemljejo tudi ciklosporina, je sočasno mofetilmikofenolata in rifampicina povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti mikofenolni kislini ( $AUC_{0-12h}$ ) za 18 do 70 %. Priporočljivo je spremljanje ravni izpostavljenosti mikofenolni kislini in prilagoditev odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Teva za ohranitev klinične učinkovitosti, kadar sočasno dajemo rifampicin.

#### Sevelamer

Pri sočasnem dajanju mofetilmikofenolata in sevelamerja so opazili zmanjšanje  $C_{max}$  mikofenolne kisline za 30 % in  $AUC_{0-12h}$  mikofenolne kisline za 25 %, kliničnih posledic (zavrnitve presadka) pa ni bilo. Vseeno je priporočljivo, da dajemo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva vsaj eno uro pred ali tri po dajanju sevelamerja, zato da zmanjšamo vpliv na absorpcijo mikofenolne kisline. Ni podatkov o dajanju mofetilmikofenolata z drugimi vezalci fosfatov, razen sevelamerjem.

### Takrolimus

Pri bolnikih z jetrnim presadkom, pri katerih so uvedli mofetilmikofenolat in takrolimus, sprememba AUC in  $c_{\max}$  mikofenolne kisline, aktivnega presnovka mofetilmikofenolata, zaradi sočasnega dajanja takrolimusa ni bila pomembna. Nasprotno, po dajanju večkratnih odmerkov mofetilmikofenolata (1,5 g dvakrat na dan, zjutraj in zvečer) bolnikom z jetrnim presadkom, ki so jemali takrolimus, se je AUC takrolimusa povečala za približno 20 %. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom pa mofetilmikofenolat ni spremenil koncentracije takrolimusa (glejte tudi poglavje 4.4).

### Živa cepiva

Živih cepiv ne smemo dajati bolnikom z oslabeлим imunskim odzivom. Tudi odziv protiteles na druga cepiva je lahko zmanjšan (glejte tudi poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### Možne interakcije

Sočasno jemanje probenecida in mofetilmikofenolata je pri opicah povzročilo zvišanje AUC mikofenolglukuronida v plazmi za trikrat. Tako druge učinkovine, za katere je znano, da so podvržene renalni tubularni sekreciji, lahko tekmujejo z mikofenolglukuronidom in tako zvišajo koncentracije mikofenolglukuronida v plazmi ali drugih učinkovin, podvrženih renalni tubularni sekreciji.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

### Nosečnost

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva je med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primerneга alternativnega zdravljenja. Zdravljenja ne smemo uvesti brez predložitve negativnega izvida testa nosečnosti.

Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mofetilmikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8–10 dni kasneje. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8-10 dni (zaradi časovnih omejitev organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8-10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve takoj obvestijo svojega zdravnika.

Mofetilmikofenolat je močan humani teratogen s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo;

- Pri nosečnicah, izpostavljenih mofetilmikofenolatu, so poročali o spontanih splavih pri 45 do 49 % bolnic v primerjavi z med 12 in 33 % pri bolnicah s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata.
- V literaturnih poročilih so se malformacije pojavljale pri 23 do 27 % živorojenih otrok bolnic, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene mofetilmikofenolatu, (v primerjavi z 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v celokupni populaciji ter približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih bolnic s presajenim solidnim organom, zdravljenih z drugimi imunosupresivi razen mofetilmikofenolata).

Pri otrocih bolnic, ki so se v času nosečnosti zdravile z mofetilmikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so po prihodu zdravila na trg poročali o kongenitalnih malformacijah, vključno z večkratnimi malformacijami. O naslednjih so poročali najpogosteje:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje/srednje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),
- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očesne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija, sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,
- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da se mikofenolna kislina pri ljudeh izloča v materino mleko. Zaradi možnih resnih neželenih učinkov mikofenolne kisline pri dojenih otrocih je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva pri doječih materah kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

### Moški bolniki

Razpoložljivi klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolatu izpostavljen oče.

Mofetilmikofenolat je močan teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu. Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mofetilmikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mofetilmikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo. Bolniki, ki lahko spočnejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

### Plodnost

Mofetilmikofenolat ni vplival na plodnost podganjih samcev pri peroralnih odmerkih do 20 mg/kg/dan. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja 2- do 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in 1,3- do 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. V študijah plodnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja so peroralni odmerki po 4,5 mg/kg/dan pri podganjih samicah povzročili malformacije (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) pri prvi generaciji potomcev, pri samicah materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno 0,5-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom. Pri samicah in nadaljnjih generacijah potomcev niso opazili učinkov na plodnost ali sposobnost razmnoževanja.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Mofetilmikofenolat ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Mofetilmikofenolat lahko povzroči zaspanost, zmedenost, omotico, tremor ali hipotenzijo, zato bolnikom priporočamo previdnost pri vožnji ali upravljanju strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnih značilnosti

Med najpogostejšimi in/ali najbolj resnimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo mofetilmikofenolata v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi, so bili driska (do 52,6 %), levkopenija (do 45,8 %), bakterijske okužbe (do 39,9 %) in bruhanje (do 39,1 %). Zabeležili so tudi višjo incidenco določenih vrst okužb (glejte poglavje 4.4).

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA in po pogostnosti. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Zaradi velikih razlik v pogostnosti nekaterih neželenih učinkov pri uporabi za različne indikacije je pogostnost prikazana ločeno za bolnike z ledvičnim, jetrnim in srčnim presadkom.

#### Preglednica 1. Neželeni učinki

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
	Pogostnost	Pogostnost	Pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			
bakterijske okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glivične okužbe	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
protozojske okužbe	občasni	občasni	občasni
virusne okužbe	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>			
benigna neoplazma kože	pogosti	pogosti	pogosti
limfom	občasni	občasni	občasni

<b>Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
limfoproliferativna motnja	občasni	občasni	občasni
neoplazma	pogosti	pogosti	pogosti
kožni rak	pogosti	občasni	pogosti
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
anemija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
čista aplazija rdečih krvnih celic	občasni	občasni	občasni
odpoved kostnega mozga	občasni	občasni	občasni
ekhimoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
levkocitoza	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
levkopenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pancitopenija	pogosti	pogosti	občasni
pseudolinfom	občasni	občasni	pogosti
trombocitopenija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
acidoza	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperholesterolemija	zelo pogosti	pogosti	zelo pogosti
hiperglikemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperkaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hiperlipidemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
hipokalcemija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
hipokaliemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipomagneziemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipofosfatemija	zelo pogosti	zelo pogosti	pogosti
hiperurikemija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
protin	pogosti	pogosti	zelo pogosti
zmanjšanje telesne mase	pogosti	pogosti	pogosti
<b>Psihiatrične motnje</b>			
stanje zmedenosti	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
depresija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nespečnost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
agitacija	občasni	pogosti	zelo pogosti
anksioznost	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
nenormalno mišljenje	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni živčevja</b>			
omotica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
glavobol	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertonija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
parestezija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
somnolenca	pogosti	pogosti	zelo pogosti
tremor	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
konvulzije	pogosti	pogosti	pogosti



<b>Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem</b>	<b>Presaditev ledvice</b>	<b>Presaditev jeter</b>	<b>Presaditev srca</b>
disgevizija	občasni	občasni	pogosti
<b>Srčne bolezni</b>			
tahikardija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Žilne bolezni</b>			
hipertenzija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipotenzija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
limfokela	občasni	občasni	občasni
venska tromboza	pogosti	pogosti	pogosti
vazodilatacija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			
bronhiektazija	občasni	občasni	občasni
kašelj	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispneja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
intersticijska bolezen pljuč	občasni	zelo redki	zelo redki
pleuralni izliv	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pljučna fibroza	zelo redki	občasni	občasni
<b>Bolezni prebavil</b>			
abdominalna distenzija	pogosti	zelo pogosti	pogosti
abdominalna bolečina	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
kolitis	pogosti	pogosti	pogosti
zaprtost	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
dispepsija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
ezofagitis	pogosti	pogosti	pogosti
spahovanje	občasni	občasni	pogosti
flatulenca	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
gastritis	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	pogosti	pogosti	pogosti
gastrointestinalna razjeda	pogosti	pogosti	pogosti
gingivalna hiperplazija	pogosti	pogosti	pogosti
ileus	pogosti	pogosti	pogosti
razjede ust	pogosti	pogosti	pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	pogosti	občasni
stomatitis	pogosti	pogosti	pogosti
bruhanje	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			
preobčutljivost	občasni	pogosti	pogosti
hipogamaglobulinemija	občasni	zelo redki	zelo redki

Neželeni učinek (MedDRA) Organski sistem	Presaditev ledvice	Presaditev jeter	Presaditev srca
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
zvišanje alkalne fosfataze v krvi	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje laktat-dehidrogenaze v krvi	pogosti	občasni	zelo pogosti
zvišanje jetrnih encimov	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hepatitis	pogosti	zelo pogosti	občasni
hiperbilirubinemija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zlatenica	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
akne	pogosti	pogosti	zelo pogosti
alopecija	pogosti	pogosti	pogosti
izpuščaj	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hipertrofija kože	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
artralgija	pogosti	pogosti	zelo pogosti
mišična šibkost	pogosti	pogosti	zelo pogosti
<b>Bolezni sečil</b>			
zvišanje kreatinina v krvi	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišanje uree v krvi	občasni	zelo pogosti	zelo pogosti
hematurija	zelo pogosti	pogosti	pogosti
okvara ledvic	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
astenija	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
mrzlica	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
edem	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
hernija	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
slabo počutje	pogosti	pogosti	pogosti
bolečina	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov <i>de novo</i>	občasni	občasni	občasni

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Malignosti*

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, obsegajoč kombinacije zdravil, vključno z mofetilmikofenolatom, imajo zvečano tveganje nastanka limfomov in drugih malignih sprememb, zlasti kožnih (glejte poglavje 4.4).

Triletni podatki o varnosti pri bolnikih z ledvičnim in srčnim presadkom ne kažejo nobenih nepričakovanih sprememb v incidenci malignosti v primerjavi z enoletnimi podatki. Bolnikom z jetrnim presadkom so sledili vsaj 1 leto, vendar pa manj kot 3 leta.

### *Okužbe*

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, je povečana nevarnost bakterijskih, virusnih in glivičnih okužb (nekateri od teh imajo lahko smrten izid), vključno s tistimi, ki jih povzročajo oportunistični agensi in latentna virusna reaktivacija. Nevarnost narašča z zvečano stopnjo imunosupresije (glejte poglavje 4.4). Najbolj resne okužbe so bile sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza in atipična mikobakterijska okužba. Najpogostejše oportunistične okužbe pri bolnikih z ledvičnim, srčnim ali jetrnim presadkom, ki so v nadzorovanih kliničnih preskušanjih prejeli mofetilmikofenolat (2 g ali 3 g na dan) z drugimi imunosupresivi vsaj eno leto, so bile okužbe z glivicami (*Candida mucocutaneus*), sindrom CMV/viremija in okužbe z virusom herpesa simpleksa. Delež bolnikov s sindromom CMV/viremijo je znašal 13,5 %. Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivi, vključno z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih nefropatije, povezane z virusom BK, kot tudi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), povezane z virusom JC.

### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Citopenije, vključno z levkopenijo, anemijo, trombocitopenijo in pancitopenijo, so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom, in lahko povzročijo ali prispevajo k nastanku okužb in krvavitev (glejte poglavje 4.4). Poročali so tudi o agranulocitozi in nevtropeniji, zato je priporočljivo bolnike, ki prejema mofetilmikofenolat, redno spremljati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so se zdravili z mofetilmikofenolatom, so poročali o primerih aplastične anemije in odpovedi kostnega mozga, nekateri od teh so bili smrtni.

Pri zdravljenju z mofetilmikofenolatom so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, zdravljenih z mofetilmikofenolatom, so opazili posamezne primere nenormalne morfologije nevtrofilcev, vključno s pridobljeno Pelger-Huëtovo nepravilnostjo jedra granulocitov. Te spremembe niso povezane s slabšo funkcijo nevtrofilcev. Te spremembe lahko pri preiskavah krvi predstavljajo 'premik v levo' pri zorenju nevtrofilcev, kar se lahko pri imunosupresiranih bolnikih, kot so ti, ki prejema mofetilmikofenolat, napačno razlaga kot znak okužbe.

### *Bolezni prebavil*

Najresnejše bolezni prebavil so bile razjede in krvavitve, ki so znana tveganja, povezana z mofetilmikofenolatom. V ključnih kliničnih preskušanjih so pogosto poročali o razjedah ust, požiralnika, želodca, dvanajstnika in črevesa, katerih pogosti zaplet je bila krvavitev, pa tudi bruhanje krvi, melena ter hemoragične oblike gastritisa in kolitisa. Najpogostejše bolezni prebavil so bile driska, navzea in bruhanje. Endoskopska preiskava bolnikov, pri katerih se je pojavila driska, povezana z mofetilmikofenolatom, je pokazala posamezne primere atrofije črevesnih resic (glejte poglavje 4.4).

### *Preobčutljivost*

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z angionevrotičnim edemom in anafilaktično reakcijo.

### *Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju*

Poročali so o primerih spontanih splavov pri bolnicah izpostavljenih mofetilmikofenolatu, pretežno v prvem trimesečju, glejte poglavje 4.6.

### *Kongenitalne okvare*

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnikov, ki so bili izpostavljeni zdravilu Mofetilmikofenolat Teva v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, poročali o kongenitalnih malformacijah; glejte poglavje 4.6.

### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Pri bolnikih, ki so dobivali mofetilmikofenolat skupaj z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni in pljučne fibroze; nekateri primeri so bili smrtni. Poročali so o primerih bronhiektaze pri otrocih in odraslih.

### *Bolezni imunskega sistema*

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, ki so mofetilmikofenolat prejeli v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

V ključnih preskušanjih so zelo pogosto poročali o edemu, vključno s perifernim in obraznim edemom ter edemom skrotuma. Zelo pogosto so poročali tudi o mišično-skeletnih bolečinah, kot so mialgija ter bolečine v vratu in hrbtu.

Akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov *de novo*, so iz izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg opisali kot paradokсно predvnetno reakcijo, povezano z mofetilmikofenolatom in mikofenolno kislino, za katero so značilne zvišana telesna temperatura, artralgijska, artritis, bolečina v mišicah in zvišani vnetni označevalci. Primeri iz literature navajajo hitro izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila.

### Posebne populacije

#### *Pediatrična populacija*

Vrsta in pogostost neželenih učinkov v kliničnih študijah, ki so zajele 92 otrok in mladostnikov, starih od 2 do 18 let, ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan, sta bila podobna neželenim učinkom, opaženim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan. Naslednji neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, pa so bili v primerjavi z odraslimi pogostejši pri otrocih in mladostnikih, zlasti pri otrocih, mlajših od 6 let: driska, sepsa, levkopenija, anemija in okužba.

#### *Starejši bolniki*

V splošnem je lahko pri starejših bolnikih (starih 65 let ali več) zaradi imunosupresije nevarnost za neželene učinke povečana. Pri starejših bolnikih, ki prejema zdravilo Mofetilmikofenolat Teva kot del kombinacije imunosupresivnega režima, je v primerjavi z mlajšimi tveganje za pojav določenih okužb (vključno s citomegalovirusno tkivno invazivno boleznijo), krvavitve v prebavilih in pljučnega edema lahko večje.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O primerih prevelikega odmerjanja mofetilmikofenolata so poročali v kliničnih preskušanjih in med trženjem zdravila. Pri velikem številu primerov o neželenih dogodkih niso poročali. Pri tistih primerih prevelikega odmerjanja, kjer so poročali o neželenih dogodkih, pa so ti sovpadali z znanim varnostnim profilom zdravila.

Pričakuje se, da bi preveliko odmerjanje mofetilmikofenolata lahko povzročilo čezmerno supresijo imunskega sistema in povečalo dovzetnost za okužbe in supresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi nevtropenija, je treba odmerjanje zdravila Mofetilmikofenolat Teva prekiniti ali odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

Ni pričakovati, da bi s hemodializo odstranili klinično pomembne količine mikofenolne kisline ali mikofenolglukuronida. Adsorbenti žolčnih kislin, kot jeolestiramin, lahko odstranijo mikofenolno kislino z zmanjšanjem enterohepatičnega ponovnega obtoka zdravila (glejte poglavje 5.2).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA06.

#### Mehanizem delovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kisline. Mikofenolna kislina je selektivni, nekompetitivni in reverzibilni zaviralec IMPDH in tako zavira de novo sintezo gvanozinskih nukleotidov, brez vključevanja v DNA. Mikofenolna kislina ima večji citostatični učinek na limfocite kot na druge celice, ker je razmnoževanje limfocitov T in B odločilno odvisno od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko drugi tipi celic uporabljajo rešilne sintezne poti.

Poleg tega, da zavre IMPDH (s posledično odtegnitvijo limfocitov), vpliva mikofenolna kislina tudi na celične kontrolne točke, odgovorne za presnovno programiranje limfocitov. Z uporabo človeških T-celic CD4+ so ugotovili, da mikofenolna kislina preneha s transkripcijske aktivnosti v limfocitih iz proliferacijskega stanja v katabolne procese, pomembne za presnovo in preživetje, kar vodi v anergično stanje T-celic, zaradi česar te postanejo neodzivne na svoj specifični antigen.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Mofetilmikofenolat se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira ter v celoti presistemske presnovi v aktivni presnovek mikofenolno kislino. Kot je razvidno iz supresije akutne zavrinitvene reakcije po transplantaciji ledvice, je imunosupresivno delovanje mofetilmikofenolata povezano s koncentracijo mikofenolne kisline. Srednja biološka uporabnost peroralne oblike mofetilmikofenolata, temelječa na AUC mikofenolne kisline, znaša 94 % glede na intravenske oblike mofetilmikofenolata. Hrana na obseg absorpcije mofetilmikofenolata (AUC mikofenolne kisline), če ga dajemo v odmerkih 1,5 g dvakrat na dan bolnikom s presajeno ledvico, ne vpliva, zmanjša pa največjo plazemsko koncentracijo ( $C_{max}$ ) mikofenolne kisline za približno 40 %. Mofetilmikofenolata ne zasledimo v plazmi po peroralni uporabi.

#### Porazdelitev

Zaradi enterohepatičnega ponovnega obtoka se plazemske koncentracije mikofenolne kisline 6 do 12 ur po odmerku ponovno zvečajo. Holestiramin v odmerku 4 g 3-krat na dan zmanjša AUC mikofenolne kisline za približno 40 %, kar potrjuje veliko stopnjo ponovnega enterohepatičnega obtoka.

V klinično relevantnih koncentracijah je mikofenolna kislina 97-% vezana na plazemske albumine.

V zgodnjem obdobju po presaditvi (< 40 dni po presaditvi) so imeli bolniki po presaditvi ledvic, srca in jeter povprečno za približno 30 % nižjo AUC mikofenolne kisline in za približno 40 % nižjo  $C_{max}$  kot v poznem obdobju po presaditvi (od 3 do 6 mesecev po presaditvi).

#### Biotransformacija

Mikofenolna kislina se večinoma presnovi z glukuronilno transferazo (izoencim UGT1A9) v neaktivni fenolni glukuronid mikofenolne kisline (mikofenolglukuronid). *In vivo* se v enterohepatičnem obtoku mikofenolglukuronid spremeni nazaj v prosto mikofenolno kislino. Pri tem se tvori tudi nekaj acilglukuronida (AcMPAG). Ta je farmakološko aktiven in verjetno odgovoren za nekaj neželenih učinkov mofetilmikofenolata (driska, levkopenija).

#### Izločanje

Zanemarljiva količina učinkovine (manj kot 1 % odmerka) se kot mikofenolna kislina izloča v urin. Peroralno

zaužit in radioaktivno označen mofetilmikofenolat se je skoraj popolnoma izločil, od tega 93 % s sečem in 6 % z blatom. Večina (87 %) zaužitega odmerka se je izločila v urin v obliki mikofenolglukuronida.

Pri kliničnih koncentracijah mikofenolne kisline in mikofenolglukuronida ne odstranimo s hemodializo. Pri visokih koncentracijah mikofenolglukuronida v plazmi ( $> 100 \mu\text{g/ml}$ ) se majhne količine mikofenolglukuronida vendarle odstranijo. Adsorbenti žolčnih kislin, kot je npr. holestiramin, vplivajo na enterohepatični obtok zdravila in s tem zmanjšajo AUC mikofenolne kisline (glejte poglavje 4.9).

Razporeditev mikofenolne kisline je odvisna od različnih prenašalcev. Na razporeditev mikofenolne kisline vplivajo organski anionski prenašalni polipeptidi (OATP – *Organic anion-transporting polypeptides*) in protein za multiplo odpornost na zdravila 2 (MRP2 – *Multidrug resistance-associated protein 2*). Izoencimi OATP, MRP2 in protein odpornosti pri raku dojk (BCRP – *breast cancer resistance protein*) so prenašalci, povezani z izločanjem glukuronidov z žolčem. Protein za multiplo odpornost na zdravila 1 (MRP1 – *Multidrug resistance protein 1*) je prav tako lahko prenašalec mikofenolne kisline, vendar se zdi, da prispeva le k absorpciji. V ledvicah pride do močne interakcije mikofenolne kisline in njenih metabolitov z ledvičnimi organskimi anionskimi prenašalci.

Enterohepatični obtok ovira natančno določanje parametrov odstranjevanja mikofenolne kisline, zato je mogoče navesti le navidezne vrednosti. Pri zdravih prostovoljcih je bila približna vrednost očistka 10,6 l/uro in pri bolnikih z avtoimunsko boleznijo 8,27 l/uro; razpolovni čas je bil 17 ur. Pri bolnikih s presajenim organom je bil povprečni očistek večji (razpon: od 11,9 do 34,9 l/uro), povprečni razpolovni čas pa krajši (od 5 do 11 ur); razlike med bolniki po presaditvi ledvic, jeter ali srca so bile majhne. Pri posameznih bolnikih se ti eliminacijski parametri razlikujejo glede na vrsto sočasnega zdravljenja z drugimi imunosupresivi, čas po presaditvi, koncentracijo albumina v plazmi in delovanje ledvic. Ti dejavniki pojasnijo, zakaj se izpostavljenost zmanjša, če je mofetilmikofenolat uporabljen sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.5), in zakaj se koncentracija v plazmi sčasoma poveča v primerjavi s koncentracijo, opaženo takoj po presaditvi.

### Posebne populacije

#### *Ledvična okvara*

V študiji enkratnega odmerjanja (6 oseb/skupino) je bil pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro (glomerulna filtracija  $< 25 \text{ ml/mim/1,73 m}^2$ ) srednji AUC mikofenolne kisline v plazmi za 28 do 75 % večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je bil srednji AUC mikofenolglukuronida po enkratnem odmerku od 3- do 6-krat večji kot pri bolnikih z blažjimi stopnjami ledvične okvare ali pri zdravih prostovoljcih. To se je ujemalo z znanim izločanjem mikofenolglukuronida skozi ledvice. Večkratnega odmerjanja mofetilmikofenolata pri bolnikih s hudo kronično ledvično okvaro še niso proučevali. Za bolnike s srčnim ali jetrnim presadkom in hudo ledvično okvaro podatki niso znani.

#### *Zapoznelo delovanje ledvičnega presadka*

Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem ledvičnega presadka je bila srednja AUC<sub>0-12 ur</sub> mikofenolne kisline primerljiva s tisto pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Srednja AUC<sub>0-12 ur</sub> mikofenolglukuronida pa je bila 2- do 3-krat večja kot pri bolnikih brez zapoznelega delovanja ledvičnega presadka. Pri bolnikih z zapoznelim delovanjem presadka se lahko pojavi prehodno povišanje proste frakcije in koncentracije mikofenolne kisline v plazmi. Prilaganje odmerkov zdravila Mofetilmikofenolat Teva ni potrebno.

#### *Jetrna okvara*

Pri prostovoljcih z alkoholno jetrno cirozo procesi glukuronidacije mikofenolne kisline v jetrih niso bili pomembno spremenjeni zaradi bolezni jetrnega parenhima. Učinki jetrne bolezni na te procese so verjetno odvisni od vrste bolezni. Drugačen učinek se lahko pokaže pri nekaterih drugih jetrnih boleznih, pri katerih gre predvsem za poškodbe žolčnih izvodil, kot je npr. primarna biliarna ciroza.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetične parametre so opazovali pri 49 otrocih in mladostnikih z ledvičnim presadkom (starih od 2 do 18 let), ki so prejeli 600 mg/m<sup>2</sup> mofetilmikofenolata peroralno dvakrat na dan. Ti odmerki so dali podobne vrednosti AUC mikofenolne kisline kot pri odraslih bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli mofetilmikofenolat v odmerku 1 g dvakrat na dan v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi. Vrednosti AUC mikofenolne kisline so bile v starostnih skupinah podobne v začetnem in poznejšem obdobju po presaditvi.

### *Starejši bolniki*

Ugotovili so, da farmakokinetika mofetilmikofenolata in njegovih presnovkov pri starejših bolnikih (≥ 65 let) s presadki v primerjavi z mlajšimi bolniki s presadki ni spremenjena.

### *Bolnice, ki jemljejo peroralne kontraceptive*

V študiji je 18 žensk brez presadka (drugih imunosupresivov niso jemale) sočasno prejelo 1 g mofetilmikofenolata dvakrat na dan in kombinirane kontraceptive, ki so vsebovali etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) in levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) ali gestoden (0,05 mg do 0,10 mg). V treh zaporednih menstruacijskih ciklih niso opazili klinično pomembnih vplivov mofetilmikofenolata na supresijo ovulacije peroralnih kontraceptivov. Koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), folikle stimulirajočega hormona (FSH) in progesterona v serumu niso bile pomembno spremenjene. Sočasno jemanje mofetilmikofenolata in peroralnih kontraceptivov ni vplivalo na farmakokinetiko peroralnih kontraceptivov v klinično pomembnem obsegu (glejte tudi poglavje 4.5).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Mofetilmikofenolat v eksperimentalnih modelih ni bil kancerogen. Najvišji preizkušani odmerek v študijah karcinogenosti na živalih je povzročil približno 2- do 3-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C<sub>max</sub>) kot pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 2 g na dan, in 1,3- do 2-krat večjo sistemsko izpostavljenost (AUC ali C<sub>max</sub>) kot pri bolnikih s srčnim presadkom, ki so prejeli priporočeni klinični odmerek 3 g na dan.

Dve študiji genotoksičnosti (in vitro mišji limfomski preskus ter in vivo mišji mikronukleosni test kostnega mozga) sta pokazali, da lahko mofetilmikofenolat povzroči prelome kromosomov. Te učinke lahko povežemo s farmakodinamičnim načinom delovanja, to je zaviranje sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi in vitro testi za določanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

V študijah teratogenosti pri podganah in kuncih so se pojavile malformacije in resorpcija zarodka pri odmerkih 6 mg/kg/dan pri podganah (vključno z anoftalmijo, agnatijo in hidrocefalijo) ter pri odmerkih 90 mg/kg/dan pri kuncih (vključno s kardiovaskularnimi motnjami in motnjami delovanja ledvic, kot so ektopija srca in ledvic ter preponska in popkorna kila), pri materah pa škodljivih učinkov ni bilo. Sistemsko izpostavljenost pri tem odmerku je bila približno enaka ali manj kot 0,5-krat večja kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom in približno 0,3-krat večja kot klinična izpostavljenost pri priporočenem kliničnem odmerku 3 g na dan pri bolnikih s srčnim presadkom (glejte poglavje 4.6).

Organi hematopoetskega in limfatičnega sistema so bili primarni organi, ki so bili prizadeti v toksikoloških študijah mofetilmikofenolata, ki so jih izvajali na podganah, miših, psih in opicah. Učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša kot klinična izpostavljenost pri priporočenem odmerjanju 2 g na dan pri bolnikih z ledvičnim presadkom. Pri psih so se pojavili gastrointestinalni neželeni učinki pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka ali manjša od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerjanju. Učinki na gastrointestinalni in renalni sistem skupaj z dehidracijo so bili opaženi tudi pri opicah, ki so prejele najvišje odmerke (sistemsko izpostavljenost je bila enaka ali večja od klinične izpostavljenosti). Neklinični profil toksičnosti mofetilmikofenolata je v skladu z neželenimi učinki, ki so jih opazili pri kliničnih študijah pri ljudeh, ki so z varnostnega vidika pomembnejši (glejte poglavje 4.8).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
povidon K-30  
magnezijev stearat  
premrežen natrijev karmelozat

#### Obloga tablete

hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec  
indigotin (E132)  
črni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozorni PVC/PVdC – aluminijasti pretisni omoti v pakiranjih po 50 ali 150 ali 50 x 1 tableta v škatli.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska



**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/439/003 (50 tablet)  
EU/1/07/439/004 (150 tablet)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 tablet)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. februar 2008  
Datum zadnjega podaljšanja: 19. november 2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI)  
ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO  
UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
Debrecen H-4042  
Madžarska

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve (PSUR) za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet se mora s pristojnim nacionalnim organom, pristojnim za zdravila, dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa in vprašalnika o spremljanju nosečnosti, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Namen izobraževalnega programa je zagotoviti, da bi se zdravstveni delavci in bolniki zavedali teratogenosti in mutagenosti, potrebe po testih nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva, zahteve po kontracepciji za bolnike in bolnice ter da bi vedeli, kaj storiti v primeru zanositve med zdravljenjem z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva.

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali ali uporabljali zdravilo Mofetilmikofenolat Teva, prejeli naslednja izobraževalna gradiva:

- izobraževalno gradivo za zdravnike,
- izobraževalno gradivo za bolnike.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce.

Izobraževalno gradivo za bolnike mora vsebovati:

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnike.

Izobraževalna gradiva naj vsebujejo naslednje ključne elemente:

Pripravi je treba ločena vodnika za zdravstvene delavce in bolnike. Pri slednjem mora biti besedilo ločeno za bolnike in bolnice. Vodnika morata pokrivati naslednja področja:

- Uvod v obeh vodnikih bo informiral bralca, da je namen vodnika pojasniti, da se je treba izogibati izpostavljenosti ploda in kako kar najbolj zmanjšati tveganje za prirojene okvare in spontani splav, povezane z uporabo mofetilmikofenolata. Razložil bo, da kljub pomembnosti vodnika ta ne vsebuje vseh podatkov o mofetilmikofenolatu in je zato treba natančno prebrati tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila (za zdravstvene delavce) in navodilo za uporabo (za bolnike), ki sta priložena.
- Ozadje teratogenosti in mutagenosti mofetilmikofenolata pri ljudeh  
To poglavje bo vsebovalo pomembne informacije o teratogenosti in mutagenosti mofetilmikofenolata. Opisane bodo podrobnosti o naravi in resnosti tveganja v skladu s podatki v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Informacije v tem poglavju bodo olajšale pravilno razumevanje tveganja in utemljile vzroke za upoštevanje ukrepov za preprečitev zanositve. V vodnikih mora biti prav tako omenjeno, da bolniki ne smejo dati tega zdravila drugim osebam.
- Svetovanje bolnikom  
To poglavje bo poudarilo pomembnost temeljitega, poučnega in stalnega pogovora med bolnikom in zdravstvenim delavcem o tveganju uporabe mofetilmikofenolata med nosečnostjo in ustreznih strategijah za njegovo zmanjševanje, vključno z drugimi možnostmi zdravljenja, če so primerne. Poudarjeno bo, da je nosečnost nujno načrtovati.
- Nujnost izogibanja izpostavljenosti ploda  
Opisane bodo zahteve za kontracepcijo za bolnike in bolnice v rodni dobi pred, med in po zdravljenju z mofetilmikofenolatom, zahteve za kontracepcijo za spolno aktivne bolnike (vključno z vazektomiziranimi) in bolnice v rodni dobi ter potrebo po kontracepciji pred, med in po zdravljenju z mofetilmikofenolatom, vključno s podrobnostmi o trajanju kontracepcije še po zaključku zdravljenja.

Dodatno morajo biti v besedilu za bolnice pojasnjene zahteve za testiranje nosečnosti pred in med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom, vključno z nasveti za dva negativna testa nosečnosti pred začetkom zdravljenja in pomembnostjo časovne izvedbe teh testov. Pojasnjena bo tudi potreba po nadaljnjih testiranjih nosečnosti med zdravljenjem.

Nasvet, naj bolniki in bolnice ne darujejo krvi med zdravljenjem in še najmanj 6 tednov po zaključku zdravljenja z mofetilmikofenolatom. Bolniki prav tako ne smejo darovati semena med zdravljenjem in 90 dni po zaključku zdravljenja z mofetilmikofenolatom.

Nasvet o ukrepanju v primeru zanositve (ali sumu nanjo) med ali kmalu po zdravljenju z mofetilmikofenolatom. Bolnice bodo obveščene, da ne smejo prenehati z jemanjem mofetilmikofenolata, ampak da morajo nemudoma obvestiti zdravnika. Razloženo bo, da bo v pogovoru med zdravnikom in bolnico določeno ustrezno nadaljnje ukrepanje glede na oceno razmerja med koristjo in tveganjem za posamezen primer.

Dodatno se je treba s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vprašalniku o spremljanju nosečnosti, ki bo vseboval podrobnosti o izpostavitvi med nosečnostjo, času in odmerku, trajanju zdravljenja pred in med nosečnostjo, sočasno uporabljenih zdravil, znanih tveganjih za teratogenost in vsemi podrobnostmi o kongenitalnih malformacijah.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Mofetilmikofenolat Teva 250 mg trde kapsule  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 kapsul  
300 kapsul  
100 x 1 kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za peroralno uporabo  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva kapsule je treba uporabljati previdno  
Kapsul ne odpirajte in ne drobite  
Izogibajte se vdihavanju ali neposrednemu stiku praška s kožo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP



**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/439/001 (100 kapsul)  
EU/1/07/439/002 (300 kapsul)  
EU/1/07/439/006 (100 x 1 kapsula)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Mofetilmikofenolat Teva 250 mg kapsule

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Mofetilmikofenolat Teva 250 mg trde kapsule  
mofetilmikofenolat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Mofetilmikofenolat Teva 500 mg filmsko obložene tablete  
mofetilmikofenolat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

50 tablet  
150 tablet  
50 x 1 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za peroralno uporabo  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva tablete je treba uporabljati previdno  
Tablet ne drobite.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/439/003 (50 tablet)  
EU/1/07/439/004 (150 tablet)  
EU/1/07/439/005 (50 x 1 tablet)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Mofetilmikofenolat Teva 500 mg filmsko obložene tablete

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Mofetilmikofenolat Teva 500 mg filmsko obložene tablete  
mofetilmikofenolat

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Mofetilmikofenolat Teva 250 mg trde kapsule mofetilmikofenolat

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mofetilmikofenolat Teva
3. Kako jemati zdravilo Mofetilmikofenolat Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mofetilmikofenolat Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva spada v skupino zdravil, znano kot zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

Zdravilna učinkovina, ki jo vsebuje zdravilo, se imenuje mofetilmikofenolat.

Z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva vašemu telesu preprečimo zavrnitev ledvičnega, srčnega ali jetrnega presadka. Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva uporabljamo skupaj z drugimi zdravili s podobnim delovanjem (to so ciklosporin in kortikosteroidi).

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

##### **OPOZORILO**

Mikofenolat povzroča prirojene okvare in spontani splav. Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in slediti nasvetom za kontracepcijo, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam dal pisna navodila, zlasti o učinkih mofetilmikofenolata na nerojene otroke. Informacije si pozorno preberite in sledite navodilom.

Če teh navodil ne boste popolnoma razumeli, se posvetujte z zdravnikom, da vam jih bo ponovno razložil, preden boste vzeli mofetilmikofenolat. Glejte tudi dodatne informacije v tem poglavju pod "Opozorila in previdnostni ukrepi" in "Nosečnost, kontracepcija in dojenje".

#### **Ne jemljite zdravila Mofetilmikofenolat Teva**

- če ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste bolnica, ki bi lahko bila noseča, in pred prvim predpisanim receptom nimate potrjenega negativnega testa nosečnosti, saj lahko mofetilmikofenolat povzroči prirojene okvare in spontani splav,

- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali menite, da bi lahko bili noseči,
- če ne uporabljate učinkovite kontracepcije (glejte Nosečnost, kontracepcija in dojenje),
- če dojite.

Ne jemljite tega zdravila, če kar koli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi glede jemanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva, se pred tem pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Nemudoma se pogovorite z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva:

- če ste starejši od 65 let, saj imate morda povečano tveganje za razvoj neželenih dogodkov, kot so določene virusne okužbe, krvavitve v prebavilih in pljučni edem, v primerjavi z mlajšimi bolniki;
- če opazite znake okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, vneto grlo), nepričakovane podplutbe in/ali krvavitve;
- če imate ali ste kdaj imeli težave s prebavili, npr. rano na želodcu.
- če nameravate zanositi ali zanosite v času, ko vi ali vaš partner jemlje zdravilo Mofetilmikofenolat Teva;
- če imate dedno pomanjkanje encimov, kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Ker zdravilo Mofetilmikofenolat Teva zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma, obstaja zvečana možnost nastanka kožnega raka, zato se je treba izogibati sončni svetlobi in ultravijoličnim (UV) žarkom z uporabo zaščitnih oblačil in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

Med zdravljenjem in vsaj še 6 tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ne smete darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ne smete darovati sperme.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva se uporablja pri otrocih in mladostnikih (starih od 2 do 18 let) za preprečevanje zavrnitve presajene ledvice.

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (starih od 2 do 18 let) za preprečevanje zavrnitve presajenega srca ali jeter.

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, ker na podlagi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti za to starostno skupino ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### **Druga zdravila in zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če na katero od spodaj naštetih vprašanj odgovorite pritrdilno, se pred jemanjem zdravila Mofetilmikofenolat Teva posvetujte z zdravnikom.

- Ali morda jemljete zdravila, ki vsebujejo:
  - azatioprin ali druga imunosupresivna zdravila (bolniki jih včasih prejmejo po presaditveni operaciji),
  - holestiramin (uporabljajo ga za zdravljenje bolnikov z visokim holesterolom),
  - rifampicin (antibiotik),
  - antacide ali zaviralce protonske črpalke (uporabljajo se pri težavah s kislino v želodcu, kot je dispepsija),
  - fosfatne vezalce (uporabljajo jih za zmanjšanje absorpcije fosfatov pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo),
  - antibiotike (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb),
  - izavukonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb),
  - telmisartan (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka)
  - ali druga zdravila (vključno s tistimi, ki ste jih dobili brez recepta), za katera vaš zdravnik ne ve?
- Ali se morate cepiti (z živim cepivom)? Zdravnik vam bo svetoval, kaj je primerno za vas.

## Nosečnost, kontracepcija in dojenje

### Kontracepcija pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva uporabljati učinkovito metodo kontracepcije:

- preden začnete jemati zdravilo Mofetilmikofenolat Teva;
- ves čas zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva;
- 6 tednov po prenehanju jemanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva.

Z zdravnikom se pogovorite o izbiri metode kontracepcije, ki je za vas najbolj primerna. Ta bo odvisna od vaše individualne situacije. Priporočljivi sta dve obliki kontracepcije, ker to zmanjša tveganje nenamerne nosečnosti.

**Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če menite, da vaša kontracepcija morda ni bila učinkovita oziroma če ste pozabili vzeti kontracepcijsko tableto.**

Zanositi ne morete, če kar koli od naslednjega velja za vas:

- Če ste v postmenopavzi, torej stari vsaj 50 let in ste imeli zadnjo menstruacijo pred več kot 1 letom (če menstruacije niste imeli, ker ste se zdravili zaradi raka, še vedno obstaja možnost, da zanosite).
- Če so vam z operacijo odstranili jajcevoda in oba jajčnika (bilateralna salpingo-ooforektomija).
- Če so vam z operacijo odstranili maternico (histerektomija).
- Če imate okvaro jajčnikov (prezgodnjo insuficienco jajčnikov), ki jo je potrdil specialist ginekolog.
- Če ste se rodili z enim eno od naslednjih redkih stanj, zaradi katerih nosečnost ni mogoča: genotip XY, Turnerjev sindrom ali agenezija maternice.
- Če ste otrok/najstnica, ki še ni dobila prve menstruacije.

### Kontracepcija pri moških, ki jemljejo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva

Razpoložljivi podatki ne kažejo na povečano tveganje za okvare ali splav, če mofetilmikofenolat uporablja oče. Vendar tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Kot previdnostni ukrep je za vas ali vašo partnerko priporočljivo, da med zdravljenjem in 90 dni po končanem zdravljenju uporabljate/uporablja zanesljivo obliko kontracepcije.

Če nameravate imeti otroka, se pogovorite z zdravnikom o možnih tveganjih in drugih možnih zdravljenjih.

### Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih v primeru nosečnosti in drugih zdravilih, ki jih lahko jemljete za preprečitev zavrnitve vašega presadka, če:

- nameravate zanositi;
- vam je ali menite, da bi vam lahko izostala menstruacija, imate neobičajno menstrualno krvavitev ali sumite, da ste noseči;
- imate spolne odnose brez uporabe učinkovitih metod kontracepcije.

Če med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Vendar pa do obiska zdravnika nadaljujte z jemanjem zdravila Mofetilmikofenolat Teva.

### Nosečnost

Mikofenolat zelo pogosto povzroči spontani splav (50 %) in hude prirojene napake (23 – 27 %) pri nerojenih otrocih. Okvare ob rojstvu, o katerih so poročali, vključujejo nepravilnosti ušes, oči, obraza (razcep ustnice ali neba), razvoja prstov, srca, požiralnika (cevi, ki povezuje žrelo z želodcem), ledvic in živčnega sistema (na primer spino bifido (kjer kosti hrbtenice niso pravilno razvite)). Vašega otroka bi lahko prizadela ena ali več od navedenih nepravilnosti.

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in upoštevati nasvete za kontracepcijo, ki vam jih da vaš zdravnik. Zdravnik lahko zahteva več kot en test, da se pred začetkom zdravljenja zagotovi, da niste noseči.

### *Dojenje*

Ne jemljite zdravila Mofetilmikofenolat Teva, če dojite. Manjše količine zdravila namreč lahko prehajajo v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje, upravljanja z orodji ali upravljanja strojev. Če ste zaspani, omotični ali zmedeni, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro; ne vozite in ne uporabljate nobenega orodja ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

### **Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje bo začel in spremljal zdravnik, ki je specializiran za presaditve.

Običajen način jemanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva je naslednji:

### **Presaditev ledvic**

#### Odrasli

Prvi odmerek boste prejeli v 72 urah po presaditvenem posegu. Priporočeni dnevni odmerek je 8 kapsul (2 g zdravilne učinkovine), zaužitih kot dva posamezna odmerka. 4 kapsule vzemite zjutraj, 4 pa zvečer.

#### Otroci in mladostniki (stari od 2 do 18 let)

Dani odmerek bo odvisen od velikosti otroka. Zdravnik bo določil najbolj ustrezen odmerek glede na telesno površino (višina in telesna masa). Priporočeni odmerek je 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan.

### **Presaditev srca**

#### Odrasli

Prvi odmerek boste prejeli v 5 dneh po presaditvenem posegu. Priporočeni dnevni odmerek je 12 kapsul (3 g zdravilne učinkovine), razdeljenih na dva posamezna odmerka. 6 kapsul vzemite zjutraj, 6 pa zvečer.

#### Otroci

Podatki o uporabi zdravila Mofetilmikofenolat Teva pri otrocih s srčnim presadkom niso na voljo.

### **Presaditev jeter**

#### Odrasli

Prvi peroralni odmerek zdravila Mofetilmikofenolat Teva boste prejeli vsaj 4 dni po presaditvenem posegu in takoj, ko boste lahko jemali zdravila peroralno. Priporočeni dnevni odmerek je 12 kapsul (3 g učinkovine), razdeljenih na dva posamezna odmerka. 6 kapsul vzemite zjutraj, 6 pa zvečer.

#### Otroci

Podatki o uporabi zdravila Mofetilmikofenolat Teva pri otrocih z jetrnim presadkom niso na voljo.

### **Postopek in pot uporabe**

Pogoltnite cele kapsule z zadostno količino tekočine! Kapsule lahko vzamete s hrano ali brez. Kapsul ne smete lomiti ali zmečkati. Ne zaužijte kapsul, ki so odprte ali poškodovane. Izogibajte se stiku s praškom, ki ga vsebujejo poškodovane kapsule. Če se kapsula po nesreči odpre, sperite prašek s kože z milom in vodo. Če prašek zaide v oči ali usta, jih sperite z zadostno količino sveže vode.

Vaše zdravljenje se bo nadaljevalo, dokler boste potrebovali imunosupresive za preprečitev zavrnitve vašega presajenega organa.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mofetilmikofenolat Teva, kot bi smeli**

Pomembno je, da ne vzamete preveč kapsul. Če ste zaužili več kapsul, kot vam je bilo predpisano, ali če mislite, da je otrok zaužil kapsulo, takoj poiščite zdravnika ali pojdite v bolnišnico.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato nadaljujte kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

Zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ne prekinjajte, ker se počutite bolje. Prenehanje zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva lahko poveča možnost zavrnitve vašega presadka. Zdravljenja ne prekinjajte, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- imate znake okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- imate nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- imate izpuščaje, otekel obraz, ustnice, jezik ali vrat ter težave z dihanjem – lahko imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo (kot je anafilaksa, angioedem).
- imate črno ali krvavo blato ali bruhanje kri ali temne delce, ki izgledajo kot kavna usedlina. To so lahko znaki krvavitve v želodec ali prebavila.

Pogostnost nekaterih neželenih učinkov je odvisna od presajenega organa, tj. nekateri neželeni učinki se lahko pojavijo bolj ali manj pogosto, odvisno od tega, ali se zdravilo uporablja za preprečevanje zavrnitve presajenega srca ali presajene ledvice v telesu. Zaradi jasnosti je vsak neželeni učinek vedno naveden pod največjo pogostnostjo.

### **Drugi neželeni učinki**

*Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)*

- bakterijske, virusne in/ali glivične okužbe
- resna okužba, ki lahko vpliva na celo telo
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, trombocitov ali rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči povečano tveganje za okužbe, modrice, krvavitve, zasoplost in šibkost.
- podkožna krvavitev
- zvišanje števila belih krvnih celic

- preveč kisline v telesu
- visoka raven holesterola in/ali lipidov v krvi
- visoka raven sladkorja v krvi
- visoka raven kalija v krvi, nizka raven kalija, magnezija, kalcija in/ali fosfata v krvi
- visoka raven sečne kisline v krvi, protin
- občutek nemirnosti, nenormalne misli, zaznave in ravni zavedanja, depresija, občutek tesnobe, težave pri spanju
- povečana napetost mišic, tresenje, zaspanost, vrtoglavica, glavobol, mravljinčenje, zbadanje ali odrevenelost
- hitrejša bitje srca
- nizek/visok krvni tlak, razširitev krvnih žil
- kopičenje tekočine v pljučih, kratka sapa, kašelj
- napihnjen trebuh
- bruhanje, bolečine v trebuhu, driska in siljenje na bruhanje
- zaprtje, prebavne motnje, vetrovi (napenjanje)
- zmanjšan apetit
- spremembe različnih laboratorijskih parametrov
- vnetje jeter, porumenelost kože in beločnic
- rast kože, izpuščaji, akne
- mišična šibkost
- bolečina v sklepih
- težave z ledvicami
- kri v urinu
- zvišana telesna temperatura, občutek mraza, bolečina, šibkost in slabotnost
- zadrževanje tekočine v telesu
- izbočenost dela notranjega organa ali tkiva skozi šibko točko trebušne mišice
- bolečina mišic, vratu in hrbta

*Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)*

- rak kože, nerakasta rast kože
- nenormalna in pretirana rast tkiva
- zmanjšanje števila vseh krvnih celic
- benigno povečanje bezgavk, vnetne spremembe kože (pseudolimfom)
- zmanjšanje telesne mase
- nenormalne misli
- krči
- moten občutek za okus
- nastanek krvnih strdkov v veni
- vnetje tkiva, ki obdaja notranjo trebušno steno in pokriva večino trebušnih organov
- blokada črevesja
- vnetje debelega črevesa, ki povzroča bolečine v trebuhu ali drisko (včasih posledica citomegalovirusa), razjede v ustih in/ali želodcu in/ali dvanajsterniku, vnetje želodca, požiralnika in/ali ust in ustnic
- spahovanje
- izpadanje las
- slabo počutje
- prekomerna rast dlesni
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroči hude bolečine v trebuhu in hrbtu

*Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)*

- protozojske okužbe
- rast limfatičnega tkiva, vključno z malignimi tumorji.

- nezadostno nastajanje rdečih krvnih celic
- resne bolezni kostnega mozga
- kopičenje limfatične tekočine v telesu
- kratka sapa, kašelj, ki sta lahko posledici bronhiektazije (stanja, pri katerem so dihalne poti v pljučih nenormalno razširjene) ali pljučne fibroze (brazgotinjenje pljuč). Pogovorite se z zdravnikom, če kašelj ali kratka sapa vztraja.
- zmanjšanje števila protiteles v telesu
- hudo zmanjšanje števila nekaterih belih krvnih celic (možni simptomi so zvišana telesna temperatura, vneto grlo, pogoste okužbe) (agranulocitoza)

*Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*

- spremembe notranje stene tankega črevesa (atrofije v črevesni votlini)
- resno vnetje membrane, ki pokriva možgane in hrbtenjačo
- resno vnetje srca in njegovih zaklopk
- bakterijske okužbe, ki običajno povzročijo resno pljučno bolezen (tuberkuloza, atipična mikobakterijska okužba)
- resna bolezen ledvic (nefropatija, povezana z virusom BK)
- resna bolezen centralnega živčnega sistema (progresivna multifokalna levkoencefalopatija, povezana z virusom JC)
- zmanjšanje števila nekaterih belih krvnih celic (nevtropenija)
- sprememba oblike nekaterih belih krvnih celic

Ne prenehajte z jemanjem zdravila, ne da bi se prej o tem posvetovali s svojim zdravnikom.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Mofetilmikofenolat Teva**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

- Zdravilna učinkovina je mofetilmikofenolat
- Ena kapsula vsebuje 250 mg mofetilmikofenolata
- Druge sestavine zdravila so:  
Kapsula vsebuje

predgeliran koruzni škrob  
povidon K-30  
premrežen natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

*Pokrovček:*

indigotin (E132)  
titanov dioksid (E171)  
želatina

*Telo*

rdeči železov oksid (E172)  
rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
želatina

Črnilo vsebuje: šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol in kalijev hidroksid.

### **Izgled zdravila Mofetilmikofenolat Teva in vsebina pakiranja**

trde kapsule

Telo: karamelne barve s črnim napisom "250" v smeri osi kapsule.

Pokrovček: svetlo modre barve s črnim napisom "M" v smeri osi kapsule.

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva 250 mg trde kapsule je na voljo v prozornem PVC/PVdC aluminijastem pretisnem omotu, v pakiranjih po 100 ali 300 ali 100 x 1 kapsula v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

#### **Proizvajalec**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Madžarska

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:



**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Mofetilmikofenolat Teva 500 mg filmsko obložene tablete mofetilmikofenolat

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mofetilmikofenolat Teva
3. Kako jemati zdravilo Mofetilmikofenolat Teva
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mofetilmikofenolat Teva
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Mofetilmikofenolat Teva in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva spada v skupino zdravil, znano kot zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

Zdravilna učinkovina, ki jo vsebuje zdravilo, se imenuje mofetilmikofenolat.

Z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva vašemu telesu preprečimo zavrnitev ledvičnega, srčnega ali jetrnega presadka. Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva uporabljamo skupaj z drugimi zdravili s podobnim delovanjem (to so ciklosporin in kortikosteroidi).

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

##### **OPOZORILO**

Mikofenolat povzroča prirojene okvare in spontani splav. Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in slediti nasvetom za kontracepcijo, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Zdravnik se bo z vami pogovoril in vam dal pisna navodila, zlasti o učinkih mofetilmikofenolata na nerojene otroke. Informacije si pozorno preberite in sledite navodilom.

Če teh navodil ne boste popolnoma razumeli, se posvetujte z zdravnikom, da vam jih bo ponovno razložil, preden boste vzeli mofetilmikofenolat. Glejte tudi dodatne informacije v tem poglavju pod "Opozorila in previdnostni ukrepi" in "Nosečnost, kontracepcija in dojenje".

##### **Ne jemljite zdravila Mofetilmikofenolat Teva**

- če ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolno kislino ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste bolnica, ki bi lahko bila noseča, in pred prvim predpisanim receptom nimate potrjenega negativnega testa nosečnosti, saj lahko mofetilmikofenolat povzroči prirojene okvare in spontani splav,

- če ste noseči, načrtujete nosečnost ali menite, da bi lahko bili noseči,
- če ne uporabljate učinkovite kontracepcije (glejte Nosečnost, kontracepcija in dojenje),
- če dojite.

Ne jemljite tega zdravila, če kar koli izmed naštetega velja za vas. Če ste negotovi glede jemanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva, se pred tem pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Nemudoma se pogovorite z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva:

- če ste starejši od 65 let, saj imate morda povečano tveganje za razvoj neželenih dogodkov, kot so določene virusne okužbe, krvavitve v prebavilih in pljučni edem, v primerjavi z mlajšimi bolniki;
- če opazite znake okužbe (npr. zvišana telesna temperatura, vneto grlo), nepričakovane podplutbe in/ali krvavitve;
- če imate ali ste kdaj imeli težave s prebavili, npr. rano na želodcu.
- če nameravate zanositi ali zanosite v času, ko vi ali vaš partner jemlje zdravilo Mofetilmikofenolat Teva;
- če imate dedno pomanjkanje encimov, kot sta Lesch-Nyhanov in Kelley-Seegmillerjev sindrom.

Ker zdravilo Mofetilmikofenolat Teva zmanjša obrambno sposobnost vašega organizma, obstaja zvečana možnost nastanka kožnega raka, zato se je treba izogibati sončni svetlobi in ultravijoličnim (UV) žarkom z uporabo zaščitnih oblačil in sončne kreme z visokim zaščitnim faktorjem.

Med zdravljenjem in vsaj še 6 tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ne smete darovati krvi. Bolniki med zdravljenjem in vsaj še 90 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ne smete darovati sperme.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva se uporablja pri otrocih in mladostnikih (starih od 2 do 18 let) za preprečevanje zavrnitve presajene ledvice.

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih (starih od 2 do 18 let) za preprečevanje zavrnitve presajenega srca ali jeter.

Zdravila Mofetilmikofenolat Teva se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, ker na podlagi omejenih podatkov o varnosti in učinkovitosti za to starostno skupino ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### **Druga zdravila in zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če na katero od spodaj naštetih vprašanj odgovorite pritrdilno, se pred jemanjem zdravila Mofetilmikofenolat Teva posvetujte z zdravnikom.

- Ali morda jemljete zdravila, ki vsebujejo:
  - azatioprin ali druga imunosupresivna zdravila (bolniki jih včasih prejmejo po presaditveni operaciji),
  - holestiramin (uporabljajo ga za zdravljenje bolnikov z visokim holesterolom),
  - rifampicin (antibiotik),
  - antacide ali zaviralce protonske črpalke (uporabljajo se pri težavah s kislino v želodcu, kot je dispepsija),
  - fosfatne vezalce (uporabljajo jih za zmanjšanje absorpcije fosfatov pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo),
  - antibiotike (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb),
  - izavukonazol (uporablja se za zdravljenje glivičnih okužb),
  - telmisartan (uporablja se za zdravljenje visokega krvnega tlaka)
  - ali druga zdravila (vključno s tistimi, ki ste jih dobili brez recepta), za katera vaš zdravnik ne ve?
- Ali se morate cepiti (z živim cepivom)? Zdravnik vam bo svetoval, kaj je primerno za vas.

## Nosečnost, kontracepcija in dojenje

### Kontracepcija pri bolnicah, ki jemljejo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva uporabljati učinkovito metodo kontracepcije:

- preden začnete jemati zdravilo Mofetilmikofenolat Teva;
- ves čas zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva;
- 6 tednov po prenehanju jemanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva.

Z zdravnikom se pogovorite o izbiri metode kontracepcije, ki je za vas najbolj primerna. Ta bo odvisna od vaše individualne situacije. Priporočljivi sta dve obliki kontracepcije, ker to zmanjša tveganje nenamerne nosečnosti.

**Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če menite, da vaša kontracepcija morda ni bila učinkovita oziroma če ste pozabili vzeti kontracepcijsko tableto.**

Zanositi ne morete, če kar koli od naslednjega velja za vas:

- Če ste v postmenopavzi, torej stari vsaj 50 let in ste imeli zadnjo menstruacijo pred več kot 1 letom (če menstruacije niste imeli, ker ste se zdravili zaradi raka, še vedno obstaja možnost, da zanosite).
- Če so vam z operacijo odstranili jajcevoda in oba jajčnika (bilateralna salpingo-ooforektomija).
- Če so vam z operacijo odstranili maternico (histerektomija).
- Če imate okvaro jajčnikov (prezgodnjo insuficienco jajčnikov), ki jo je potrdil specialist ginekolog.
- Če ste se rodili z enim eno od naslednjih redkih stanj, zaradi katerih nosečnost ni mogoča: genotip XY, Turnerjev sindrom ali agenezija maternice.
- Če ste otrok/najstnica, ki še ni dobila prve menstruacije.

### Kontracepcija pri moških, ki jemljejo zdravilo Mofetilmikofenolat Teva

Razpoložljivi podatki ne kažejo na povečano tveganje za okvare ali splav, če mofetilmikofenolat uporablja oče. Vendar tveganja ni mogoče popolnoma izključiti. Kot previdnostni ukrep je za vas ali vašo partnerko priporočljivo, da med zdravljenjem in 90 dni po končanem zdravljenju uporabljate/uporablja zanesljivo obliko kontracepcije.

Če nameravate imeti otroka, se pogovorite z zdravnikom o možnih tveganjih in drugih možnih zdravljenjih.

### Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih v primeru nosečnosti in drugih zdravilih, ki jih lahko jemljete za preprečitev zavrnitve vašega presadka, če:

- nameravate zanositi;
- vam je ali menite, da bi vam lahko izostala menstruacija, imate neobičajno menstrualno krvavitev ali sumite, da ste noseči;
- imate spolne odnose brez uporabe učinkovitih metod kontracepcije.

Če med zdravljenjem z mofetilmikofenolatom zanosite, morate nemudoma obvestiti zdravnika. Vendar pa do obiska zdravnika nadaljujte z jemanjem zdravila Mofetilmikofenolat Teva.

### Nosečnost

Mikofenolat zelo pogosto povzroči spontani splav (50 %) in hude prirojene napake (23 – 27 %) pri nerojenih otrocih. Okvare ob rojstvu, o katerih so poročali, vključujejo nepravilnosti ušes, oči, obraza (razcep ustnice ali neba), razvoja prstov, srca, požiralnika (cevi, ki povezuje žrelo z želodcem), ledvic in živčnega sistema (na primer spino bifido (kjer kosti hrbtenice niso pravilno razvite)). Vašega otroka bi lahko prizadela ena ali več od navedenih nepravilnosti.

Če ste bolnica, ki bi lahko zanosila, morate pred začetkom zdravljenja zagotoviti negativen test nosečnosti in upoštevati nasvete za kontracepcijo, ki vam jih da vaš zdravnik. Zdravnik lahko zahteva več kot en test, da se pred začetkom zdravljenja zagotovi, da niste noseči.

### *Dojenje*

Ne jemljite zdravila Mofetilmikofenolat Teva, če dojite. Manjše količine zdravila namreč lahko prehajajo v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje, upravljanja z orodji ali upravljanja strojev. Če ste zaspani, omotični ali zmedeni, se pogovorite z zdravnikom ali medicinsko sestro; ne vozite in ne uporabljate nobenega orodja ali strojev, dokler se ne počutite bolje.

### **Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravljenje bo začel in spremljal zdravnik, ki je specializiran za presaditve.

Običajen način jemanja zdravila Mofetilmikofenolat Teva je naslednji:

### **Presaditev ledvic**

#### Odrasli

Prvi odmerek boste prejeli v 72 urah po presaditvenem posegu. Priporočeni dnevni odmerek je 4 tablete (2 g zdravilne učinkovine), zaužite kot 2 posamezna odmerka. 2 tableti vzemite zjutraj, 2 pa zvečer.

#### Otroci in mladostniki (stari od 2 do 18 let)

Dani odmerek bo odvisen od velikosti otroka. Zdravnik bo določil najbolj ustrezen odmerek glede na telesno površino (višina in telesna masa). Priporočeni odmerek je 600 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan.

### **Presaditev srca**

#### Odrasli

Prvi odmerek boste prejeli v 5 dneh po presaditvenem posegu. Priporočeni dnevni odmerek je 6 tablet (3 g zdravilne učinkovine), razdeljenih na 2 posamezna odmerka. 3 tablete vzemite zjutraj, 3 pa zvečer.

#### Otroci

Podatki o uporabi zdravila Mofetilmikofenolat Teva pri otrocih s srčnim presadkom niso na voljo.

### **Presaditev jeter**

#### Odrasli

Prvi peroralni odmerek zdravila Mofetilmikofenolat Teva boste prejeli vsaj 4 dni po presaditvenem posegu in takoj, ko boste lahko jemali zdravila peroralno. Priporočeni dnevni odmerek je 6 tablet (3 g zdravilne učinkovine), razdeljenih na 2 posamezna odmerka. 3 tablete vzemite zjutraj, 3 pa zvečer.

#### Otroci

Podatki o uporabi zdravila Mofetilmikofenolat Teva pri otrocih z jetrnim presadkom niso na voljo.

### **Postopek in pot uporabe**

Pogoltnite cele tablete z zadostno količino tekočine. Tablete lahko vzamete s hrano ali brez. Tablet ne smete lomiti ali zmečkati.

Vaše zdravljenje se bo nadaljevalo, dokler boste potrebovali imunosupresive za preprečitev zavrnitve vašega presajenega organa.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mofetilmikofenolat Teva, kot bi smeli**

Pomembno je, da ne vzamete preveč tablet. Če ste zaužili več tablet, kot vam je bilo predpisano, ali če mislite, da je otrok zaužil tableto, takoj poiščite zdravnika ali pojdite v bolnišnico.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite takoj, ko se spomnite, in nato nadaljujte kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

Zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva ne prekinjajte, ker se počutite bolje. Prenehanje zdravljenja z zdravilom Mofetilmikofenolat Teva lahko poveča možnost zavrnitve vašega presadka. Zdravljenja ne prekinjajte, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:**

- imate znake okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto grlo,
- imate nepričakovane podplutbe ali krvavitve,
- imate izpuščaje, otekel obraz, ustnice, jezik ali vrat ter težave z dihanjem – lahko imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo (kot je anafilaksa, angioedem).
- imate črno ali krvavo blato ali bruhanje kri ali temne delce, ki izgledajo kot kavna usedlina. To so lahko znaki krvavitve v želodec ali prebavila.

Pogostnost nekaterih neželenih učinkov je odvisna od presajenega organa, tj. nekateri neželeni učinki se lahko pojavijo bolj ali manj pogosto, odvisno od tega, ali se zdravilo uporablja za preprečevanje zavrnitve presajenega srca ali presajene ledvice v telesu. Zaradi jasnosti je vsak neželeni učinek vedno naveden pod največjo pogostnostjo.

### **Drugi neželeni učinki**

*Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)*

- bakterijske, virusne in/ali glivične okužbe
- resna okužba, ki lahko vpliva na celo telo
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, trombocitov ali rdečih krvnih celic, ki lahko povzroči povečano tveganje za okužbe, modrice, krvavitve, zasoplost in šibkost.
- podkožna krvavitev
- zvišanje števila belih krvnih celic
- preveč kisline v telesu
- visoka raven holesterola in/ali lipidov v krvi

- visoka raven sladkorja v krvi
- visoka raven kalija v krvi, nizka raven kalija, magnezija, kalcija in/ali fosfata v krvi
- visoka raven sečne kisline v krvi, protin
- občutek nemirnosti, nenormalne misli, zaznave in ravni zavedanja, depresija, občutek tesnobe, težave pri spanju
- povečana napetost mišic, tresenje, zaspanost, vrtoglavica, glavobol, mravljinčenje, zbadanje ali odrevenelost
- hitrejša bitja srca
- nizek/visok krvni tlak, razširitev krvnih žil
- kopičenje tekočine v pljučih, kratka sapa, kašelj
- napihnjen trebuh
- bruhanje, bolečine v trebuhu, driska in siljenje na bruhanje
- zaprtje, prebavne motnje, vetrovi (napenjanje)
- zmanjšan apetit
- spremembe različnih laboratorijskih parametrov
- vnetje jeter, porumenelost kože in beločnic
- rast kože, izpuščaji, akne
- mišična šibkost
- bolečina v sklepih
- težave z ledvicami
- kri v urinu
- zvišana telesna temperatura, občutek mraza, bolečina, šibkost in slabotnost
- zadrževanje tekočine v telesu
- izbočenost dela notranjega organa ali tkiva skozi šibko točko trebušne mišice
- bolečina mišic, vratu in hrbta

*Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)*

- rak kože, nerakasta rast kože
- nenormalna in pretirana rast tkiva
- zmanjšanje števila vseh krvnih celic
- benigno povečanje bezgavk, vnetne spremembe kože (pseudolimfom)
- zmanjšanje telesne mase
- nenormalne misli
- krči
- moten občutek za okus
- nastanek krvnih strdkov v veni
- vnetje tkiva, ki obdaja notranjo trebušno steno in pokriva večino trebušnih organov
- blokada črevesja
- vnetje debelega črevesa, ki povzroča bolečine v trebuhu ali drisko (včasih posledica citomegalovirusa), razjede v ustih in/ali želodcu in/ali dvanajsterniku, vnetje želodca, požiralnika in/ali ust in ustnic
- spahovanje
- izpadanje las
- slabo počutje
- prekomerna rast dlesni
- vnetje trebušne slinavke, ki povzroči hude bolečine v trebuhu in hrbtu

*Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)*

- protozojske okužbe
- rast limfatičnega tkiva, vključno z malignimi tumorji.
- nezadostno nastajanje rdečih krvnih celic
- resne bolezni kostnega mozga



- kopičenje limfatične tekočine v telesu
- kratka sapa, kašelj, ki sta lahko posledici bronhiektazije (stanja, pri katerem so dihalne poti v pljučih nenormalno razširjene) ali pljučne fibroze (brazgotinjenje pljuč). Pogovorite se z zdravnikom, če kašelj ali kratka sapa vztraja.
- zmanjšanje števila protiteles v telesu
- hudo zmanjšanje števila nekaterih belih krvnih celic (možni simptomi so zvišana telesna temperatura, vneto grlo, pogoste okužbe) (agranulocitoza)

*Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*

- spremembe notranje stene tankega črevesa (atrofije v črevesni votlini)
- resno vnetje membrane, ki pokriva možgane in hrbtenjačo
- resno vnetje srca in njegovih zaklopk
- bakterijske okužbe, ki običajno povzročijo resno pljučno bolezen (tuberkuloza, atipična mikobakterijska okužba)
- resna bolezen ledvic (nefropatija, povezana z virusom BK)
- resna bolezen centralnega živčnega sistema (progresivna multifokalna levkoencefalopatija, povezana z virusom JC)
- zmanjšanje števila nekaterih belih krvnih celic (nevtropenija)
- sprememba oblike nekaterih belih krvnih celic

Ne prenehajte z jemanjem zdravila, ne da bi se prej o tem posvetovali s svojim zdravnikom.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Mofetilmikofenolat Teva**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Mofetilmikofenolat Teva**

- Zdravilna učinkovina je mofetilmikofenolat  
Ena tableta vsebuje 500 mg mofetilmikofenolata.
- Druge sestavine zdravila so:  
Jedro tablete  
mikrokristalna celuloza  
povidon K-30

magnezijev stearat  
premrežen natrijev karmelozat

Obloga tablete

hipromeloza (E464)  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
smukec  
indigotin (E132)  
črni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

**Izgled zdravila Mofetilmikofenolat Teva in vsebina pakiranja**

filmsko obložene tablete

Temno vijoličaste, filmsko obložene tablete ovalne oblike, z vgraviranim napisom "M500" na eni strani in brez napisa na drugi.

Zdravilo Mofetilmikofenolat Teva 500 mg filmsko obložene tablete je na voljo v PVC/PVdC aluminijastem pretisnem omotu, v pakiranjih po 50 ali 150 ali 50 x 1 tableta v škatli

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nizozemska

**Proizvajalec**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Madžarska

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Κύπρος**

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland

Ireland

Tel: +44 2075407117

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJ ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za mofetilmikofenolat in mikofenolno kislino so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke iz literature o izločanju mikofenolne kisline v materino mleko pri ljudeh odbor PRAC meni, da je izločanje mikofenolne kisline v materino mleko pri ljudeh vsaj razumno mogoče. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino, ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

## **Podlaga za spremembo dovoljenj za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za mofetilmikofenolat in mikofenolno kislino odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo mofetilmikofenolat ali mikofenolno kislino, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenj za promet z zdravilom.