

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Trixin

250 mg kapsula, tvrda
mikofenolna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata

Pomoćne supstance

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Kapsula: tijelo kapsule je boje karamele, sa slovom „250“ upisanim aksijalno crnom tintom.

Kapica kapsule je svijetlo plave neprozirne boje, s brojkom „M“ upisanom aksijalno crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Trixin je indikovano u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima u profilaksi akutne reakcije odbacivanja organa kod bolesnika podvrgnutih alogenoj transplantaciji bubrega, srca i jetre.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Trixin smiju započeti i voditi odgovarajući specijalisti za transplantaciju.

Doziranje

Primjena kod presađivanja bubrega

Odrasli

Trixin kapsule se trebaju uzeti peroralno 72 sata nakon transplantacije. Preporučena doza kod bolesnika sa presađenim bubregom je 1 g dvaput na dan (dnevna doza 2 g).

Pedijatrijska populacija u dobi od 2 do 18 godina

Preporučena doza mofetilmikofenolata je 600 mg/m² koja se primjenjuje peroralno dvaput na dan (najviše 2 g dnevno). Kapsule Trixin se smiju propisivati samo bolesnicima čija je površina tijela najmanje 1,25 m². Bolesnicima čija je površina tijela između 1,25 i 1,5 m² mogu propisivati mofetilmikofenolat kapsule u dozi po 750 mg dvaput na dan (dnevna doza iznosi 1,5 g). Kod bolesnika sa površinom tijela većom od 1,5 m² mogu se propisati mofetilmikofenolat kapsule u dozi od 1 g dvaput na dan (dnevna doza iznosi 2 g). Budući se u ovoj dobnoj skupini učestalije javljaju određene nuspojave (vidi dio 4.8.) u poređenju sa odraslima, može biti potrebno privremeno redukovanje doze ili prekid primjene; pri tome treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući i težinu reakcije.

Pedijatrijska populacija u dobi od < 2 godine

Postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti kod djece mlađe od 2 godine. Raspoložive informacije su nedovoljne da bi se napravile preporuke za doziranje, te se zbog toga ne preporučuje primjena kod ove dobne skupine.

Primjena kod presađivanja srca

Odrasli Liječenje se mora započeti unutar 5 dana nakon transplantacije. Preporučena doza kod bolesnika sa presađenim srcem je 1,5 g dvaput na dan (dnevna doza iznosi 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nema raspoloživih informacija za pedijatrijske bolesnike sa presađenim srcem.

Primjena kod presađivanja jetre

Odrasli

Preporučuje se intravenska primjena mofetilmikofenolata tokom prvih 4 dana nakon presađivanja jetre, s tim da se početak peroralne primjene Trixina preporučuje čim to dozvoljava stanje bolesnika. Preporučena peroralna doza kod bolesnika s presađenom jetrom je 1,5 g dvaput na dan (dnevna doza je 3 g).

Pedijatrijska populacija

Nema raspoloživih informacija za pedijatrijske bolesnike sa presađenom jetrom.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe

Preporučena doza za starije osobe je 1g dvaput na dan kod bolesnika sa presađenim bubregom, a 1,5 g dvaput na dan ako im je presađeno srce ili jetra.

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika sa presađenim bubregom i sa teškim hroničnim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 25ml/min/ 1,73 m²), izvan neposrednog post-transplantacijskog razdoblja treba izbjegavati doze veće od 1 g primijenjene dvaput na dan. Stanje tih bolesnika, takođe, treba pažljivo nadzirati. Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika koji imaju odgođenu (zakašnjelu) postoperativnu funkciju presađenog bubrega (vidi dio 5.2.). Nema dostupnih informacija za bolesnike sa presađenim srcem ili jetrom koji pate od teškog hroničnog oštećenja bubrega.

Teško oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s presađenim bubregom koji pate od teškog oštećenja parenhima jetre. Nema dostupnih informacija za bolesnike sa presađenim srcem koji pate od teškog oštećenja parenhima jetre.

Liječenje tokom epizoda odbacivanja

Mikofenolna kiselina (MFA) je aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Odbacivanje bubrežnog presatka ne dovodi do promjena farmakokinetike MFA, te smanjenje doze ili prekid primjene Trixina nije potrebno. Nema osnove za prilagodbu doze Trixina nakon odbacivanja srčanog presatka. Nema dostupnih farmakokinetičkih podataka tokom odbacivanja jetrenog presatka.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka kod pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Peroralna primjena.

Mjere opreza koje treba preduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, Trixin kapsule ne smiju se otvarati ni drobiti, kako bi se izbjeglo udisanje ili direktan kontakt kože ili sluznica s praškom sadržanim u Trixin kapsulama. Ako dođe do kontakta, treba temeljno oprati zahvaćeno područje vodom i sapunom, a oči isprati običnom vodom.

4.3. Kontraindikacije

- Lijek je kontraindikovano kod bolesnika preosjetljivih na aktivnu supstancu, mikofenolnu kiselinu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na Trixin (vidi dio 4.8)
- Trixin se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko efikasne metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).
- Liječenje lijekom Trixin ne smije se započeti kod žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6)
- Trixin se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6).
- Trixin se ne smije davati dojiljama (vidi dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Neoplazme

Kod bolesnika koji primaju kombinaciju imunosupresiva, uključujući mikofenolnu kiselinu, izloženi su povećanom riziku od razvoja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidi dio 4.8.). Opasnost je vjerovatno prije povezana s intenzitetom i trajanjem supresije imunološkog sistema, nego s primjenom određenih agensa.

Općeniti savjet za smanjenje rizika oboljenja od raka kože jest da se smanji izlaganje sunčevim i ultraljubičastim (UV) zrakama nošenjem zaštitne odjeće i korištenjem zaštite od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i mikofenolnu kiselinu, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu imati smrtni ishod i sepsu (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, poput reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C i infekcije uzrokovane polioima virusima (nefropatija povezana s BK virusom, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). Prijavljeni su slučajevi hepatitisa kao posljedice reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C kod nosioca virusa liječenih imunosupresivima. Ove infekcije su često povezane s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koje ljekar mora uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici imunosuprimiranih bolesnika koji imaju sve slabiju bubrežnu funkciju ili neurološke simptome. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali mikofenolnu kiselinu u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena mikofenolne kiseline drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem nivoa serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju mikofenolnu kiselinu i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatičke učinke koje mikofenolna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama kod odraslih i djece koji su primili mikofenolnu kiselinu u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekim od tih slučajevima zamjena mikofenolne kiseline drugim imunosupresivom rezultirala je poboljšanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili sa direktnim učinkom na pluća.

Takođe postoje izolovani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sistema

Bolesnike koji primaju mikofenolnu kiselinu potrebno je pažljivo nadzirati kako bi se uočili znakovi neutropenije, koju može izazvati sama mikofenolna kiselina, lijekovi koji se istovremeno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju mikofenolnu kiselinu potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku jedanput nedjeljno tokom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tokom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tokom prve godine. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu mikofenolne kiseline.

Prijavljeni su slučajevi izolovane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia*, PRCA) kod bolesnika liječenih mikofenolnom kiselinom u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Način na koji mikofenolna kiselina uzrokuje izolovanu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze ili prestanak liječenja mikofenolnom kiselinom, može dovesti do povlačenja izolovane aplazije eritrocita. Kod transplantiranih primaoca promjene u liječenju mikofenolnom kiselinom smiju se preduzeti samo pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju mikofenolnu kiselinu potrebno je uputiti da odmah prijave bilo koji znak infekcije, neočekivanu pojavu modrica, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju depresije koštane srži.

Bolesnike je potrebno upozoriti da će tokom liječenja mikofenolnom kiselinom vakcinacija možda biti manje efikasna te da moraju izbjegavati primjenu žive atenuirane vakcine (vidjeti dio 4.5). Vakcina protiv gripe može biti korisna. Ljekari koji je propisuju moraju se pridržavati državnih smjernica za vakcinaciju protiv gripe.

Gastrointestinalni poremećaji

Primjena mikofenolne kiseline povezuje se s povećanom incidencijom štetnih događaja vezanih uz probavni sistem, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sistema mikofenolna kiselina se mora primjenjivati s oprezom.

Mikofenolna kiselina je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Zbog toga treba izbjegavati njenu primjenu kod bolesnika sa rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinovana terapija prebacuje s protokola koji sadrže imunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MFA (npr. ciklosporin), na druge lijekove koji nemaju takav učinak (npr. sirolimus, belatacept) ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MFA-u. Lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MFA (npr. holestiramin) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske nivoe i djelotvornost mikofenolne kiseline (vidjeti takođe dio 4.5). Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MFA kod prelaska na drugu kombinovanu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija kod bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Ne preporučuje se primjenjivati mikofenolnu kiselinu istovremeno s azatioprinom, jer njihova istovremena primjena nije ispitana.

Omjer rizika i koristi primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji s takrolimusom ili sirolimusom nije ustanovljena (vidjeti i dio 4.5).

Posebne populacije

U poređenju sa mladim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak kod ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tokom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa: 45 - 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa: 23 - 27%). Stoga je mikofenolna kiselina kontraindikovana tokom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka. Žene reproduktivne dobi se mora upoznati s rizicima i upozoriti da se pridržavaju preporuka navedenih u dijelu 4.6 (npr. korištenja kontracepcijskih metoda, provođenja testova na trudnoću) prije, tokom i nakon liječenja mikofenolnom kiselinom. Ljekari se moraju pobrinuti da žene i muškarci koji uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za efikasnom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju sa svojim ljekarom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji ukazuju na visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat primjenjuje tokom trudnoće, potrebno je preduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tokom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tokom liječenja i još šest nedjelja nakon prekida liječenja lijekom mofetilmikofenolat koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istovremenoj upotrebi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost neučinkovitosti kontraceptiva i neplanirane trudnoće.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se bolesnicima pomoglo izbjeći izlaganje ploda mikofenolatu i kako bi im se pružile dodatne važne sigurnosne informacije, nosilac odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenje o teratogenosti mikofenolata, dati savjeti o kontracepciji prije početka liječenja te upozoriti na potrebu za provođenjem testova na trudnoću. Ljekari moraju ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i bolesnicima muškoga spola, pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Bolesnici ne smiju darivati krv tokom liječenja ili najmanje 6 nedjelja nakon prekida primjene mikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermiju tokom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Kod istovremene primjene mofetilmikofenolata i aciklovira uočene su povišene koncentracije aciklovira u plazmi u poređenju s primjenom samog aciklovira. Promjene u farmakokinetici glukuronida mikofenolne kiseline (MFAG povećan za 8%) su bile minimalne i ne smatraju se klinički značajnima. Budući da su koncentracije MFAG u plazmi povećane kod prisutnosti bubrežnog oštećenja, kao što su koncentracije aciklovira, za mofetilmikofenolat, aciklovir ili njegove prolijeke npr. valaciklovir postoji mogućnost kompeticije pri tubularnom izlučivanju, što može dovesti do daljnjeg povećanja koncentracije obaju lijekova.

Antacidi s magnezijem i aluminij hidroksidom i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti MFA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijevog hidroksida te IPP, uključujući lansoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno sa mikofenolnom kiselinom. Upoređujući stope odbacivanja transplantata ili stope gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali mikofenolnu kiselinu i IPP nu poređenju sa bolesnicima koji sa mikofenolnom kiselinom nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide, jer je smanjenje izloženosti u slučaju kada je mikofenolna kiselina istovremeno primjenjivana s magnezijevim i aluminijevim hidroksidom značajno manje, nego kada je mikofenolna kiselina istovremeno primjenjivana s IPP.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu recirkulaciju (npr. holestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti mofetilmikofenolata.

Holestiramin

Nakon primjene pojedinačne doze od 1.5 g mofetilmikofenolata kod normalnih zdravih osoba koje su unaprijed primile terapiju od 4 g holestiramina triput na dan tokom 4 dana, uočeno je smanjenje AUC-a mikofenolne kiseline za 40% (vidi dio 4.4. i dio 5.2.). S oprezom treba pristupiti istovremenoj primjeni zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti mofetilmikofenolata.

Ciklosporin A

Mofetilmikofenolat nije uticao na farmakokinetiku ciklosporina A.

Nasuprot tome, kod obustavljanja istovremene terapije ciklosporinom treba očekivati povećanje AUC u MFA od oko 30%. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MFA, što kod bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe mikofenolnom kiselinom i ciklosporinom A smanjuje izloženost MFA-u za 30-50% u poređenju sa bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze mikofenolne kiseline (vidjeti i dio 4.4).

Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MFA, treba očekivati promjene u izloženosti MFA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode β -glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorohinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MFAG-a/MFA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksicilin sa klavulanskom kiselinom

Kod primaoca bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksicilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu tačan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MFA-u. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze lijeka mikofenolarmofetil obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tokom kombinovanog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol

Kod zdravih dobrovoljaca nisu primijećene značajne interakcije pri istovremenoj primjeni lijeka mofetilmikofenolat i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MFA-u za približno 30% nakon jedne doze lijeka mofetilmikofenolat.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Nije primijećen učinak na bioraspoloživost MFA.

Lijekovi koji utiču na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)

Istovremena primjena lijekova koji utiču na glukuronidaciju MFA može promijeniti izloženost MFA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istovremeno s lijekom mofetilmikofenolat.

Izavukonazol

Kod istovremene primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MFA ($AUC_{0-\infty}$) za 35%.

Telmisartan

Istovremena primjena telmisartana i mikofenolne kiseline snizila je koncentracije MFA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MFA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti UGT1A9. Kada su se upoređivale stope odbacivanja transplantata, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih mikofenolnom kiselinom koji su istovremeno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja primjene pojedinačne doze preporučenih doza oralnog mikofenolata i intravenoznog ganciklovira i poznatog učinka narušene funkcije bubrega na farmakokinetiku (vidi dio 4.2.) i ganciklovira, očekivano je da će istovremena primjena ovih supstanci (koji su u međusobnoj kompeticiji za bubrežnu tubularnu sekreciju) rezultirati povećanjem MFAG-a i koncentracije ganciklovira. Ne očekuju se značajne promjene u farmakokinetici MFA i nije potrebna prilagodba doze mofetilmikofenolata. Kod bolesnika s oštećenjem bubrežnih funkcija kod kojih se istovremeno primjenjuju mikofenolna kiselina i ganciklovir ili njegovi prolijekovi, npr. valganciklovir, potrebno je slijediti preporuke za doziranje ganciklovira, a bolesnike treba pomno nadzirati.

Oralna kontracepcijska sredstva

Farmakokinetika i farmakodinamika oralnih kontraceptivnih sredstava je nepromijenjena pri istovremenoj primjeni s mikofenolatom (vidi dio 5.2.).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istovremena primjena mofetilmikofenolata i rifampicina uzrokuje smanjenje izloženosti MFA (AUC_{0-12h}) od 18% do 70%. Preporučuje se nadzor razina izloženosti MFA i prilagodba doze mikofenolne kiseline na odgovarajući način, održavajući kliničku djelotvornost kod istovremene primjene rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{max} MFA za 30% i AUC_{0-12} za 25% je uočeno kada je mofetilmikofenolat istovremeno primjenjivan sa sevelamerom bez kliničkih posljedica (npr. odbacivanje organa). Međutim, preporučuje se da se mikofenolna kiselina uzima najmanje jedan sat prije ili tri sata nakon uzimanja sevelamera kako bi se umanjio učinak na apsorpciju MFA. Nisu dostupni podaci o interakciji mofetilmikofenolata s drugim hvatačima fosfata osim sevelamera.

Takrolimus

Kod bolesnika sa presađenom jetrom, koji su počeli terapiju s mofetilmikofenolatom i takrolimusom, nivo takrolimusa nije značajno uticala na AUC i C_{max} MFA, aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Kod bolesnika s bubrežnim presatkom koncentracija takrolimusa nije se mijenjala zbog mofetilmikofenolata. Međutim, kod bolesnika s presatkom jetre uočeno je povećanje za oko 20% u AUC takrolimusa kada su višestruke doze mofetilmikofenolata (1,5 g primijenjen dvaput na dan, ujutro i naveče) uzimali bolesnici koji uzimaju takrolimus (vidi dio 4.4.).

Žive vakcine

Žive vakcine se ne smiju davati bolesnicima s narušenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druge vakcine može oslabiti (vidi dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih.

Moguće interakcije

Istovremena primjena probenecida i mofetilmikofenolata u majmuna trostruko povećava AUC MFAG-a. Stoga se ostale supstance za koje je poznato da prolaze bubrežnu tubularnu sekreciju mogu natjecati s MFAG-om i tako povećati koncentraciju MFAG u plazmi ili ostalih supstanci koje podliježu tubularnoj sekreciji.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tokom primjene mikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tokom liječenja i još šest nedjelja nakon prekida liječenja lijekom mofetilmikofenolat koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istovremenoj upotrebi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

Mikofenolna kiselina je kontraindikovana tokom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći.

Žene reproduktivne dobi mora se na početku liječenja upozoriti na povećan rizik od gubitka ploda i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja mikofenolnom kiselinom, žene reproduktivne dobi moraju imati dva negativna nalaza testova na trudnoću provedenih na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila mogućnost nehotičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti drugi test 8 - 10 dana nakon prvoga. Ako kod presađivanja organa preminulih davatelja nije moguće provesti dva testa u razmaku od 8 - 10 dana prije početka liječenja (zbog razdoblja dostupnosti presatka), jedan test na trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi 8 - 10 dana nakon toga. Testovi na trudnoću moraju se ponavljati u skladu sa kliničkom indikacijom (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Ljekar mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da se odmah obrate ljekaru ako dođe do trudnoće.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak kod ljudi, pa izlaganje tokom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija;

- Spontani pobačaji prijavljeni su kod 45 - 49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u poređenju sa stopom od 12 do 33% prijavljenom kod bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.
- Prema izvještajima iz literature, malformacije su se pojavile u 23 - 27% živorođene djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tokom trudnoće (u poređenju sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 - 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene mikofenolnoj kiselini u kombinaciji s drugim imunosupresivima tokom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije nervnog sistema, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mofetilmikofenolata kod dojenčadi Trixin je kontraindikovano kod dojilja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

Dostupni ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon što je otac bio izložen mofetilmikofenolatu.

MFA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MFA prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenim kod životinja pokazuju da je maksimalna količina MFA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerovatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenolat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske nivoe izloženosti kod ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: preporučuje se da spolno aktivni bolesnici muškog spola ili njihove partnerke koriste pouzdanu kontracepciju tokom liječenja muškarca i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mofetilmikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalifikovani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začećem djeteta.

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 - 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan kod bolesnika s presatkom bubrega i 1,3 - 2 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presatkom bubrega, odnosno približno 0,3 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reproduktivne parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Mofetilmikofenolat umjereno utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Mofetilmikofenolat može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa mašinama.

4.8. Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Proljev (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje (do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnijih nuspojava primjene lijeka mofetilmikofenolat u kombinaciji s

ciklosporinom i kortikosteroidima. Takođe je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Tabelarni prikaz nuspojava

U Tabeli 1 navode se nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definisana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Zbog primijećenih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim odnosno srčanim presatkom.

Tabela 1 Popis nuspojava

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sistema	Bubrežni presadak	Jetreni presadak	Srčani presadak
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)			
Dobročudna kožna neoplazma	često	često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Neoplazma	često	često	često
Rak kože	često	manje često	često
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolovana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimoza	često	često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često	manje često
Pseudolimfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Acidoza	često	često	vrlo često
Hiperholesterolemija	vrlo često	često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	često	vrlo često
Giht	često	često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	često	često
Psihijatrijski poremećaji			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često	vrlo često

Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	često	često
Poremećaji nervnog sistema			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često
Srčani poremećaji			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
Vaskularni poremećaji			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često	često
Vazodilatacija	često	često	vrlo često
Respiratorni, medijastinalni i torakalni poremećaji			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sistema			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen apetit	često	vrlo često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često
Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često

Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sistema			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Povišen nivo kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena nivo uree u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima <i>de novo</i> sinteze purina	manje često	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvata kombinaciju lijekova, uz ostalo i mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti,

Odobreno
ALMBIH
26.9.2024.

naročito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljeni tokom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u učestalosti pojave zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najduže 3 godine.

Infekcije

Svi bolesnici liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat (2g ili 3g dnevno) uz druge imunosupresive u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s presađenim bubregom, srcem i jetrom, tokom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5%. Kod bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući mofetilmikofenolat, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznat su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovom razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovno praćenje bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika liječenih lijekom mofetilmikofenolatom prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod. Postoje izvještaji o slučajevima izolovane aplazije crvenih krvnih stanica (PRCA) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom (vidi poglavlje 4.4).

Zapaženi su izolovani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih mikofenolnom kiselinom. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo“ zrelosti neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju mikofenolnu kiselinu, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Poremećaji probavnog sistema

Najozbiljniji poremećaji probavnog sistema bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sistema bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene kod bolesnika s proljevom povezanim s lijekom mofetilmikofenolat ukazale su na izolovane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost

Uočene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

Kod bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije kod djece bolesnica izloženih mikofenolnoj kiselini u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Zabilježeni su izolovani slučajevi intersticijske plućne bolesti i plućne fibroze kod bolesnika liječenih mikofenolnom kiselinom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunog sistema

Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju mikofenolnu kiselinu u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina opisan je nakon stavljanja lijeka u promet kao paradokсна proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatом i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgiја, artritis, bol u mišićima i povišen nivo upalnih oznaka. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Vrsta i učestalost nuspojava zabilježenih u kliničkom ispitivanju sa 92 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 18 godina, koji su peroralno primali 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput dnevno, bila je uglavnom slična onima uočenim kod odraslih bolesnika koji su uzimali 1 g lijeka mofetilmikofenolat dvaput dnevno. Međutim, sljedeći štetni događaji povezani s liječenjem bili su učestaliji u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih, a naročito kod djece mlađe od 6 godina: proljev, sepsа, leukopenija, anemija i infekcija.

Starije osobe

Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju mofetilmikofenolat kao dio kombinovanog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerovatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

Prijavlјivanje sumnje na nuspojave lijeka

Prijavlјivanje sumnje na nuspojave lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na nuspojave lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojavu lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Izveštaji o predoziranju s mofetilmikofenolatом su dobivena iz kliničkih ispitivanja i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. U velikom broju slučajeva nisu uočene nuspojave. U slučajevima predoziranja kod kojih su uočene nuspojave, one se uklapaju u poznati sigurnosni profil lijeka.

Za očekivati je da predoziranje mofetilmikofenolatом može eventualno uzrokovati prekomjernu supresiju imunološkog sistema i pojačanu podložnost infekcijama te supresiji koštane srži (vidi dio 4.4.). U slučaju razvoja neutropenije treba prekinuti doziranje mikofenolne kiseline ili smanjiti dozu (vidi dio 4.4.).

Ne očekuje se da bi hemodijaliza mogla ukloniti klinički značajne količine MFA ili MFAG. Sekvestranti žučne kiseline, kao što je holestiramin, mogu ukloniti MFA smanjenjem enterohepatičke recirkulacije lijeka (vidi dio 5.2.).

FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi

ATK:LO4A A06

Mehanizam djelovanja

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kiseline (MFA). MFA je snažan, selektivan, nekompetitivni i reverzibilni inhibitor monofosfat dehidrogenaze, te stoga inhibira *de novo* gvanozinsko-

Odobreno
ALMBIH
26.9.2024.

nukleotidnu sintezu bez uključivanja u DNA. Budući da proliferacija T i B limfocita značajno ovisi o *de novo* sintezi purina, s tim da ostale vrste stanica mogu koristiti pomoćne puteve, MFA ima snažnije citostatičko djelovanje na limfocite u poređenju sa ostalim stanicama.

Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utiče i na stanične kontrolne tačke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4+ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene mofetilmikofenolat se brzo i opsežno apsorbuje i prolazi kroz čitav predistemski metabolizam do aktivnog metabolita MFA. Kao što je dokazala supresija akutne reakcije odbacivanja nakon presađivanja bubrega, imunosupresivno djelovanje mikofenolata je u korelaciji s koncentracijom MFA. Srednja biološka raspoloživost oralnog mofetilmikofenolata, na temelju AUC MFA, je 94% u odnosu na intravenozni mofetilmikofenolat. Hrana nije imala uticaja na veličinu apsorpcije (AUC MFA) mofetilmikofenolata primijenjenog u dozi od 1,5 g dvaput na dan kod bolesnika s bubrežnim presatkom. Međutim, MFA C_{max} je umanjen za 40% u prisutnosti hrane. Mofetilmikofenolat nije bio sistemski mjerljiv u plazmi nakon oralne primjene.

Distribucija

Kao rezultat enterohepatičke recirkulacije, uočeno je sekundarno povećanje koncentracije MFA u plazmi otprilike 6-12 sati nakon uzimanja doze. Smanjenje AUC MFA od oko 40% je povezano s istovremenom primjenom holestiramina (4 g 3 puta na dan), što ukazuje na znatnu količinu enterohepatičke recirkulacije.

U klinički relevantnim koncentracijama, MFA je 97% vezan za albumin plazme.

U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA kod bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 - 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MFA prvenstveno metabolizira glukuronil transferaza(izooblik UGT1A9) u fenolni glukuronid MFA (MFAG), koji nije farmakološki aktivan. *In vivo*, MFAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MFA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMFAG). AcMFAG je farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljev, leukopenija).

Eliminacija

U mokraći se izlučuje neznatna količina lijeka u obliku MFA (<1% doze). Kod oralne primjene *radioaktivnog* mofetilmikofenolata primijenjena doza se u potpunosti, i to 93% u mokraći i 6% u stolici. Većina (oko 87%) primijenjene doze se izlučuje u mokraći kao MFAG.

U kliničkim koncentracijama, MFA i MFAG se ne uklanjaju hemodijalizom. Međutim, kod visokih koncentracija MFAG-a u plazmi (>100µg/ml), uklanjaju se male količine MFAG-a.

Interferencijom s enterohepatičnom cirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje nivoa žučnih kiselina, poput holestiramina, snižuju AUC MFA (vidjeti dio 4.9).

Raspoloživost MFA ovisi o nekoliko prenosnika. U raspoloživosti MFA učestvuju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MFA, ali čini se da je njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrežima MFA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava tačno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. Kod zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. Kod bolesnika s

presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 - 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 - 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istovremeno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost kad se mofetilmikofenolat primjenjuje istovremeno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija toekom vremena u poređenju s vrijednostima zabilježenim neposredno nakon presađivanja.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega:

Ispitivanju s pojedinačnom dozom (6 ispitanika/skupini) kod ispitanika s teškim hroničnim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija < 25 ml/min/ 1,73 m²) srednja vrijednost AUC MFA u plazmi je bila 28-75% veća u odnosu na srednju vrijednost kod normalnih zdravih ispitanika ili osoba s manjim stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Međutim, srednja pojedinačna doza AUC MFAG je bila 3-6 puta veća kod ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega nego kod ispitanika s blažim oštećenjem funkcije bubrega ili zdravih ispitanika, u skladu s poznatom eliminacijom MFAG-a putem bubrega. Nije provedeno ispitivanje višestrukog doziranja mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim hroničnim oštećenjem funkcije bubrega. Nema raspoloživih podataka za bolesnike sa srčanim ili jetrenim presatkom s teškim hroničnim oštećenjem bubrega.

Odgođena funkcija presađenog bubrega

Kod bolesnika sa odgođenom postoperativnom funkcijom bubrežnog presatka, srednja vrijednost AUC MFA (0-12h) se mogla uporediti s vrijednostima uočenim kod bolesnika bez odgođene funkcije bubrežnog presatka. Srednja vrijednost AUC MFAG u plazmi (0-12h) je bila 2-3 puta veća nego kod bolesnika bez odgođene funkcije bubrežnog presatka. Kod bolesnika sa odgođenom funkcijom bubrežnog presatka može se javiti prolazno povećanje slobodne frakcije i koncentracije MFA u plazmi. Prilagodba doze mikofenolne kiseline ne čini se nužno potrebnom.

Oštećenje jetrene funkcije

Kod dobrovoljaca s alkoholnom cirozom, parenhimske bolesti jetre nisu uticale na procese jetrene glukuronidacije MFA. Uticaj bolesti jetre na taj proces vjerovatno ovisi o pojedinačnoj bolesti. Međutim, bolest jetre s dominantnim bilijarnim oštećenjem, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati i drugačije djelovanje.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri su ocjenjivani u 49 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 2 do 18 godina) koji su primali terapiju od 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput na dan. Pri toj dozi dostignute vrijednosti AUC MFA su bile slične onima koje su bile uočene kod odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom koji su primali mikofenolat u dozi od 1 g dvaput na dan u ranoj i kasnoj post-transplantacijskoj fazi. Vrijednosti AUC-a MFA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim dobnim skupinama.

Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita kod starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

Oralna kontraceptivna sredstva

Ispitivanje istovremene primjene mikofenolata (1 g dvaput na dan) i kombinacije oralnih kontraceptivnih sredstava koja sadrže etinilestradiol (0,02 mg - 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg - 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg - 0,10 mg), koje je provedeno na 18 žena bez presatka (koje ne uzimaju druga imunosupresivna sredstva) kroz tri uzastopna menstrualna ciklusa, nije pokazalo klinički relevantno djelovanje mikofenolata na supresivno djelovanje kontraceptivnih sredstava na ovulaciju. Nije uočeno značajnije djelovanje na nivo u serumu luteinizirajućeg hormona (LH), hormona stimulacije folikula (FSH) i progesterona.

Istovremena primjena lijeka mofetilmikofenolat nije uticala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

5.3. Predklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima, mofetilmikofenolat nije pokazao tumorsko djelovanje. Najveća doza ispitana u testovima karcinogenosti kod životinja je rezultirala dvostruko do trostruko većom sistemskom izloženosti (AUC ili C_{max}) uočenoj kod bolesnika s bubrežnim presatkom kod preporučene kliničke doze od 2g/dnevno i 1,3-2-struko većom sistemskom izloženosti (AUC ili C_{max}) uočenoj kod bolesnika sa srčanim presatkom kod preporučene kliničke doze od 3 g/dnevno.

Provedena su dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza limfoma u miša i *in vivo* mikronuklearni test koštane srži miša), koja su pokazala da mikofenolat mofetil potencijalno može uzrokovati aberacije hromosoma. Takvi učinci mogu biti povezani s farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali *in vitro* testovi za otkrivanje genskih mutacija nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

U ispitivanjima teratogenosti u štakora i kunića, resorpcija i malformacija fetusa su uočeni kod štakora pri 6 mg/kg dnevno (uključujući anoftalmiju, agnatiiju i hidrocefaliju), a kod kunića pri 90 mg/kg dnevno (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su ektopija srca i ektopični bubrezi, te dijafragmalna i umbilikalna hernija), kod odsutnosti toksičnosti kod ženke. Sistemski izloženost na tim nivoima je bila približno jednaka ili manje od 0,5 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g dnevno kod bolesnika s bubrežnim presatkom te oko 0,3 puta veća od izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dnevno kod bolesnika sa srčanim presatkom. Vidi dio 4.6.

Hematopoetski i limfni sistemi su primarni organi na koje je aktivno djelovano u ispitivanjima toksičnosti provedenih s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima. Ti su se učinci javljali na nivou sistemske izloženosti koja je jednaka ili manja od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g dnevno za bolesnike s bubrežnim presatkom. Gastrointestinalno djelovanje je uočeno u pasa na nivou sistemske izloženosti jednakim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalno i renalno djelovanje koje odgovara dehidraciji je takođe uočeno i kod majmuna kod primjene najveće doze (nivo sistemske izloženosti jednaka ili veća od kliničke izloženosti). Čini se da je profil nekliničke toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu s nuspojavama uočenima u humanim kliničkim ispitivanjima, koja osiguravaju pouzdanije informacije o sigurnosti primjene za bolesnike (vidi dio 4.8.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Škrob, preželatiniziran (kukuruzni)

Povidon

Karmelozanatrij, umrežena

Magnezij stearat

Ovojnica kapsule:

Kapica: Light blue opaque

Indigo carmin(E 132)

Titan dioksid (E171)

Želatina

Tijelo: Caramel opaque

Željezo oksid, crveni (E172)

Željezo oksid, žuti (E172)

Titan dioksid (E171)

Želatina

Crna tinta sadrži: šelak, željezo oksid, crni (E172), propilenglikol i kalij hidroksid.

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata

6.3. Rok trajanja

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

Odobreno
ALMBIH
26.9.2024.

6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Prozirni PVC/PVdC - aluminijski blisteri u pakovanjima od 100 kapsula.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Budući je kod mofetilmikofenolata uočeno teratogeno djelovanje kod štakora i kunića, kapsule Trixin se ne bi smjele otvarati ili lomiti. Treba izbjegavati udisanje ili direktan kontakt praha iz kapsule s kožom ili sluznicom. U slučaju da do takvog kontakta dođe, kožu treba pažljivo oprati sa sapunom i vodom, a oči isprati običnom vodom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal se zbrinjava u skladu sa lokalnim propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25,
Zagreb, Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25,
Zagreb, Hrvatska

i

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út. 13,
Debrecen 4042, Mađarska

Nosilac odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

PLIVA d.o.o. Sarajevo
Trg heroja 10,
Sarajevo, BiH

Broj i datum odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

04-07.3-2-7799/21 od 20.12.2022.

Datum revizije sažetka:

26.09.2024.

**Odobreno
ALMBIH
26.9.2024.**

**Odobreno
ALMBIH
26.9.2024.**

**Odobreno
ALMBIH
26.9.2024.**

