

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Marelim, 180 mg, tabletki dojelitowe

Marelim, 360 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Marelim, 180 mg, tabletki dojelitowe:

Każda tabletka dojelitowa zawiera 180 mg kwasu mykofenolowego (w postaci sodu mykofenolanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka dojelitowa zawiera 13,9 mg (0,61 mmol) sodu.

Marelim, 360 mg, tabletki dojelitowe:

Każda tabletka dojelitowa zawiera 360 mg kwasu mykofenolowego (w postaci sodu mykofenolanu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka dojelitowa zawiera 27,9 mg (1,21 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

180 mg:

okrągłe, obustronnie wypukłe o ściętych krawędziach tabletki dojelitowe koloru żółto-zielonego z czarnym nadrukiem M1 po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Średnica tabletki: $10,80 \pm 0,2$ mm.

360 mg:

podłużne, obustronnie wypukłe tabletki dojelitowe koloru brzoskwiniowego z czarnym nadrukiem M2 po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Długość i szerokość tabletki: $17,50 \pm 0,2$ mm i $10,35 \pm 0,2$ mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Marelim jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Marelim powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy transplantologów z odpowiednim doświadczeniem klinicznym.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 720 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1 440 mg). Taka dawka mykofenolanu sodu odpowiada 1 g mykofenolanu mofetylu podawanego dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g) w zakresie zawartości kwasu mykofenolowego (MPA).

Dalsze informacje dotyczące odpowiednich terapeutycznych dawek mykofenolanu sodu i mykofenolanu mofetylu podano w punktach 4.4 i 5.2.

U pacjentów po przeszczepieniu *de novo*, podawanie produktu leczniczego Marelim należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Marelim u dzieci i młodzieży. Dostępne są ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w populacji dzieci poddanych przeszczepieniu nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka to 720 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki po operacji (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego $GFR < 25 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) powinni być starannie monitorowani, a dawka dobową produktu leczniczego Marelim nie powinna być większa niż 1 440 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z przeszczepem nerki i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Leczenie w przypadku odrzucania przeszczepu

Odrzucanie przeszczepionej nerki nie powoduje zmian farmakokinetyki kwasu mykofenolowego (MPA); nie ma zatem konieczności zmiany dawkowania lub odstawienia produktu leczniczego Marelim.

Sposób podawania

Marelim można przyjmować z jedzeniem lub bez. Pacjenci mogą wybrać jedną z możliwości, jednak ważne jest, by przestrzegali raz przyjętego sposobu stosowania (patrz punkt 5.2).

Tabletek Marelim nie należy kruszyć, aby nie doszło do naruszenia otoczki zabezpieczającej przed działaniem soku żołądkowego.

Jeśli konieczne jest rozkruszenie tabletki Marelim należy unikać wdychania proszku lub bezpośredniego kontaktu proszku ze skórą czy błoną śluzową. Jeśli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umyć mydłem i wodą; spłukać oczy czystą wodą. Wynika to z teratogennego działania mykofenolanu.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Marelیم nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na mykofenolan sodu, kwas mykofenolowy lub mykofenolan mofetylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Marelیم nie należy stosować u kobiet w okresie rozrodczym (ang. *WOCB - women of childbearing potential*), które nie stosują wysoce efektywnych metod antykoncepcji.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Marelیم u kobiet mogących zajść w ciążę przed wykonaniem testu ciążowego wykluczającego niezamierzone stosowanie leku w czasie ciąży (patrz punkt 4.6).

Produktu leczniczego Marelیم nie należy stosować w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego zapobiegającego odrzuceniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).

Produktu leczniczego Marelیم nie należy stosować u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci otrzymujący skojarzone leczenie immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy Marelیم są w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko rozwoju tych zmian wydaje się mieć związek ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, nie zaś z zastosowaniem konkretnego produktu leczniczego. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia raka skóry należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV, osłaniając skórę odzieżą ochronną i stosując krem z wysokim filtrem ochronnym.

Pacjenci stosujący leki immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy Marelیم, są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz wywołanych przez pierwotniaki), zakażeń zakończonych zgonem i posocznicy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych jest nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) związana z zakażeniem wirusem JC. Zakażenia te często mają związek z dużą, całkowitą siłą immunosupresji i mogą prowadzić do ciężkich lub stanów prowadzących do zgonu, które powinny być brane pod uwagę przez lekarzy w diagnostyce różnicowej u pacjentów poddanych immunosupresji z pogarszającą się czynnością nerek lub objawami neurologicznymi. Kwas mykofenolowy działa cytostatycznie na limfocyty B i T, dlatego może wystąpić ciężki przebieg zakażenia COVID-19 i należy rozważyć odpowiednie postępowanie kliniczne.

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii w związku z nawracającymi zakażeniami u pacjentów otrzymujących mykofenolan sodu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zamiana pochodnych kwasu mykofenolowego na alternatywny lek immunosupresyjny skutkowało powrotem stężenia przeciwciał IgG w surowicy do wartości normalnych. Pacjenci przyjmujący mykofenolan mofetylu, u których występują nawracające infekcje powinni kontrolować stężenie immunoglobulin w surowicy. W przypadku wystąpienia utrzymującej się istotnej klinicznie immunoglobulinemii rozważyć należy podjęcie odpowiedniego leczenia biorąc uwagę cytostatyczne działanie kwasu mykofenolowego na limfocyty T i B.

Zgłaszano przypadki rozstrzenia oskrzeli u dorosłych i dzieci przyjmujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zamiana mykofenolanu mofetylu na inny lek immunosupresyjny powodowała poprawę stanu układu oddechowego. Ryzyko wystąpienia rozstrzenia oskrzeli może być związane z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim wpływem leku na płuca. Zgłaszano również pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci, u których

wystąpią objawy płucne takie jak uporczywy kaszel i duszności zostali poddani badaniu w kierunku śródmiąższowej choroby płuc.

Zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B (HBV) lub zapalenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym kwasem mykofenolowym (MPA), pochodnymi produktu leczniczego Marelim i mykofenolanem mofetylu (MMF). Zaleca się monitorowanie zakażonych pacjentów z objawami klinicznymi i laboratoryjnymi czynnego zakażenia HBV lub HCV.

Donoszono o przypadkach wybiórczej aplazji układu czerwonych krwinek (ang. PRCA - *pure red cell aplasia*) u pacjentów leczonych pochodnymi MPA, (które obejmują mykofenolan mofetylu i mykofenolan sodu) w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym. Mechanizm wywoływania PRCA przez pochodne MPA jest nieznany. PRCA może ustąpić po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia. W trakcie zmian w leczeniu produktem leczniczym Marelim należy dokładnie obserwować biorców przeszczepów w celu zminimalizowania ryzyka odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Marelim powinni być monitorowani w kierunku nieprawidłowego obrazu krwi obwodowej (np. neutropenii lub niedokrwistości – patrz punkt 4.8), który może mieć związek z przyjmowaniem samego MPA, innych leków, z zakażeniami wirusowymi lub współistnieniem tych czynników. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Marelim należy wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu podczas pierwszego miesiąca leczenia, dwa razy w miesiącu w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie raz w miesiącu do końca pierwszego roku terapii. Jeśli u pacjenta wystąpi nieprawidłowy obraz krwi (np. neutropenia z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ lub niedokrwistość) może być konieczne przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Marelim.

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Marelim powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów zahamowania czynności szpiku kostnego.

Należy poinformować pacjentów, że w trakcie leczenia MPA skuteczność szczepień może być zmniejszona oraz, że należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5).

Pomocne może być stosowanie szczepień przeciwko wirusowi grypy. Lekarze powinni przestrzegać krajowych wytycznych dotyczących szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Stosowanie pochodnych MPA wiązało się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym niezbyt częstych przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. Z tego względu należy stosować ze szczególną ostrożnością produkt leczniczy Marelim u pacjentów z czynną, ciężką chorobą układu pokarmowego.

Zaleca się, by nie podawać produktu leczniczego Marelim jednocześnie z azatiopryną, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków nie zostało zbadane.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) i mykofenolan mofetylu nie powinny być bez rozróżnienia wzajemnie zastępowane, ponieważ mają różny profil farmakokinetyczny.

Produkt leczniczy Marelim podawano w skojarzeniu z kortykosteroidami i cyklosporyną.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące jednoczesnego jego stosowania wraz z terapią indukcyjną, taką jak globulina antylimfocytarna lub bazyliksymab. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Marelim z innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym (np. takrolimusem) nie zostało zbadane.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Marelím z lekami wpływającymi na krążenie jelitowo-wątrobowe, takimi jak cholestyramina lub węgiel aktywowany może spowodować zmniejszenie wartości AUC (pole pod krzywą) kwasu mykofenolowego do poziomu poniżej stężenia terapeutycznego i zmniejszyć jego skuteczność.

Marelím jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu), dlatego należy unikać jego stosowania u pacjentów z rzadko występującym dziedzicznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (ang. HPRT - *hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase*), np. w zespole Lesch-Nyhana i Kelly-Seegmüllera.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Marelím do czasu uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Marelím, w trakcie terapii, a także przez 6. tygodni po zakończeniu leczenia należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Każda tabletką dojelitowa produktu leczniczego Marelím, 180 mg zawiera 0,61 mmol (13,9 mg) sodu, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Każda tabletką dojelitowa produktu leczniczego Marelím, 360 mg zawiera 1,21 mmol (27,9 mg) sodu, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Działanie teratogenne

Mykofenolan wykazuje silne działanie teratogenne. Po narażeniu na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży zgłaszano występowanie samoistnych poronień (częstość występowania 45-49%) i wad wrodzonych (szacunkowa częstość występowania 23 do 27%). Dlatego produkt leczniczy Marelím jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego zapobiegającego odrzuceniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku oraz przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.6 (np. dotyczących metod antykoncepcji, wykonywania testów ciążowych) przed, w trakcie i po leczeniu produktem leczniczym Marelím. Lekarze powinni upewnić się, że kobiety stosujące mykofenolan mofetylu rozumieją ryzyko szkodliwego wpływu na dziecko, potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji i konieczność natychmiastowego skonsultowania się z lekarzem, jeśli istnieje możliwość ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Marelím, w trakcie leczenia i przez sześć tygodni po zakończeniu leczenia muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3) chyba że wybraną przez nich metodą antykoncepcji jest wstrzemięźliwość seksualna. Zaleca się jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan mofetylu i podać dodatkowe, ważne informacje o bezpieczeństwie podmiot odpowiedzialny przekazuje fachowemu personelowi medycznemu materiały edukacyjne. Materiały edukacyjne będą kłaść nacisk na ostrzeżenia dotyczące teratogenne działanie mykofenolanu, zawierać porady dotyczące antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zalecenia dotyczące konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarze powinni

przekazać kobietom w wieku rozrodczym, a w razie potrzeby także mężczyznom pełną treść informacji dla pacjenta, dotyczącą ryzyka teratogennego i środków zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi podczas terapii i przez co najmniej 6 tygodni od zakończenia leczenia mykofenolanem. Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu stosowania mykofenolanu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pomiędzy kwasem mykofenolowym (MPA), a innymi lekami opisywano następujące interakcje:

Acyklowir i gancyklowir

Potencjalne działanie hamujące na szpik kostny u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Marelیم jednocześnie z acyklowirem lub gancyklowirem nie zostało zbadane. Należy spodziewać się zwiększenia stężenia glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG) oraz acyklowiru/gancyklowiru, gdy leki te są stosowane jednocześnie z produktem leczniczym Marelیم. Zwiększenie to jest prawdopodobnie skutkiem konkurencji obu substancji o sekrecję kanalikową. Jest mało prawdopodobne, aby zmiany w farmakokinetyce MPAG miały znaczenie kliniczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W przypadku zaburzenia czynności nerek, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia MPAG i acyklowiru/gancyklowiru w osoczu; należy wówczas stosować się do odpowiednich zaleceń dotyczących dawkowania acyklowiru/gancyklowiru i starannie monitorować pacjentów.

Leki gastroprotektoryjne

Leki zobojętniające, zawierające związki magnezu i glinu

AUC i wartości C_{max} dla MPA zmniejszyły się odpowiednio o około 37% i 25%, po podaniu pojedynczej dawki leków zobojętniających, zawierających związki magnezu i glinu z produktem leczniczym Marelیم. Wspomniane związki magnezu i glinu można stosować z przerwami w leczeniu sporadycznie występującej niestrawności. Nie zaleca się natomiast długotrwałego, codziennego zażywania leków zobojętniających, zawierających związki magnezu i glinu wraz z produktem leczniczym Marelیم ze względu na możliwe zmniejszenie wielkości AUC kwasu mykofenolowego i skuteczności leczenia.

Inhibitory pompy protonowej

U zdrowych ochotników nie obserwowano zmian w farmakokinetyce MPA po jednoczesnym podaniu produktu leczniczego Marelیم i pantoprazolu podawanego w dawce 40 mg dwa razy na dobę w ciągu czterech poprzednich dni. Brak danych dotyczących innych inhibitorów pompy protonowej podawanych w dużych dawkach.

Doustne środki antykoncepcyjne

Badania interakcji pomiędzy MMF (mykofenolan mofetylu) i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wykazały żadnych interakcji. Biorąc pod uwagę metabolizm MPA, interakcje pomiędzy produktem leczniczym Marelیم, a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi są mało prawdopodobne.

Cholestyramina i leki wiążące kwasy żółciowe

Należy zachować ostrożność, jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak sekwestranty kwasów żółciowych lub węgiel aktywowany w postaci doustnej, ponieważ istnieje ryzyko zmniejszenia pola pod krzywą stężeń MPA i w konsekwencji zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Marelیم.

Cyklosporyna

Badania z zastosowaniem cyklosporyny u pacjentów ze stabilną czynnością nerki po przeszczepieniu wykazały, że farmakokinetyka cyklosporyny nie była zmieniona przy dawkowaniu produktu leczniczego Marelیم w stanie stacjonarnym. Jednocześnie stosowana cyklosporyna z mykofenolanem mofetylu powoduje zmniejszenie pola pod krzywą MPA. Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i produktu leczniczego Marelیم może również skutkować zmniejszeniem stężenia MPA (zmniejszenie o około 20%, na podstawie danych uzyskanych dla mykofenolanu mofetylu). Dokładny zakres tego zmniejszenia jest nieznany, ponieważ nie badano tej interakcji. Jednak badania skuteczności leczenia skojarzonego z cyklosporyną nie wskazują na konieczność modyfikacji zalecanego dawkowania produktu leczniczego Marelیم. W przypadku czasowego przerwania lub całkowitego zaprzestania podawania cyklosporyny, należy ponownie oszacować dawkę produktu leczniczego Marelیم, w zależności od stosowanego leczenia immunosupresyjnego.

Takrolimus

W próbie krzyżowej z inhibitorami kalcyneuryny prowadzonej u pacjentów ze stabilną czynnością nerki po przeszczepieniu, oceniano farmakokinetykę produktu leczniczego Marelیم w stanie równowagi, zarówno podczas leczenia produktem Neoral, jak i podczas leczenia takrolimusem. Średnie wartości AUC dla MPA były o 19% większe (90% CI: -3, +47), podczas gdy średnie wartości AUC dla MPAG były około 30% mniejsze (90% CI: 16, 42) u pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z grupą produktu Neoral. Ponadto, zmienność wielkości AUC dla MPA u tego samego pacjenta była zdwojona po zmianie z leczenia produktem Neoral na takrolimus. Klinicyści powinni wziąć pod uwagę to zwiększenie, zarówno w wartości AUC dla MPA jak i zwiększenie zmienności, a dostosowanie dawki produktu leczniczego Marelیم powinno być podyktowane sytuacją kliniczną. Należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną, jeśli planowana jest zmiana jednego inhibitora kalcyneuryny na inny.

Żywe szczepionki atenuowane

Pacjenci z zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej nie powinni otrzymywać żywych szczepionek. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji prowadzone były tylko na osobach dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Produkt leczniczy Marelیم jest przeciwwskazany do stosowania podczas ciąży chyba że nie ma możliwości zastosowania alternatywnego leczenia, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu w czasie ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego testu ciążowego.

Kobiety w wieku rozrodczym rozpoczynające leczenie produktem leczniczym Marelیم muszą zostać poinformowane o zwiększonym ryzyku utraty ciąży i wystąpienia wad wrodzonych oraz należy udzielić im porad dotyczących zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Marelیم kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu aby wykluczyć niezamierzoną ekspozycję zarodka na mykofenolan. Zaleca się wykonanie

drugiego testu 8-10 dni po pierwszym. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu na termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. Testy ciążowe należy powtarzać w zależności od wymogów klinicznych (np. po zgłoszeniu jakiegokolwiek przerwy w stosowaniu antykoncepcji). Wyniki wszystkich testów ciążowych należy omówić z pacjentką. Należy doradzić pacjentkom, by natychmiast skonsultowały się ze swoim lekarzem w przypadku ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych:

- Zgłaszano 45 do 49% przypadków samoistnych poronień u kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, w porównaniu do 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządu mięszowego, leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- Według doniesień z piśmiennictwa wady wrodzone występowały u 23 do 27% żywych urodzeń u kobiet narażonych na mykofenolan mofetylu w czasie ciąży (w porównaniu do 2 do 3% żywych urodzeń w populacji ogólnej i około 4 do 5% żywych urodzeń u biorców przeszczepów).

Wady wrodzone, w tym doniesienia o wadach mnogich obserwowano po wprowadzeniu leku do obrotu u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi podczas ciąży. Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:

- nieprawidłowości w obrębie ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie przewodu słuchowego zewnętrznego (ucho środkowe);
- wady twarzy, takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie i hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości w obrębie oka (np. coloboma – rozszczep struktur oka);
- wrodzona wada serca, taka jak ubytki w przegrodzie międzyprzedsionkowej i międzykomorowej;
- wady w obrębie palców (np. polidaktylię, syndaktylię);
- wady w obrębie tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego, takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto, odnotowano pojedyncze doniesienia o następujących wadach:

- małoocze;
- wrodzona torbiel splotu naczyniówkowego;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Mężczyźni

Ograniczone dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka lub poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu.

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

Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni w wieku reprodukcyjnym

powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

Karmienie piersią

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

Wpływ na płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Marelیم na płodność u ludzi. W badaniu płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano zmian po podaniu odpowiednio dawki do 40 mg/kg i 20 mg/kg (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Marelیم ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych:

Nowotwory złośliwe

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym MPA, są grupą podwyższonego ryzyka rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 2 pacjentów *de novo* (0,9%) i u 2 pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą (1,3%) leczonych produktem leczniczym Marelیم przez okres do 1 roku. Raka skóry, innego niż czerniaka rozpoznano u 0,9% pacjentów *de novo* i u 1,8% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą leczonych produktem leczniczym Marelیم przez okres do 1 roku; inne rodzaje nowotworów złośliwych stwierdzono u 0,5% pacjentów *de novo* i 0,6% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą.

Zakażenia oportunistyczne

U wszystkich pacjentów po przeszczepieniu narządów zwiększa się ryzyko zakażeń oportunistycznych; ryzyko to jest większe, w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych zakażeń oportunistycznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* otrzymujących produkt Marelیم z innymi lekami immunosupresyjnymi w kontrolowanych badaniach klinicznych przez okres do 1 roku należały zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), zakażenia drożdżakowe i zakażenia wirusem *Herpes simplex*. Zakażenia wirusem cytomegalii (serologia, wirurgia lub choroba) stwierdzono u 21,6% pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* oraz u 1,9% pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących terapię podtrzymującą.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą ogólnie stanowić grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych z powodu immunosupresji.

Inne działania niepożądane

Tabela 1 poniżej zawiera działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku przyczynowym z leczeniem produktem leczniczym Marelیم, pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, w których produkt leczniczy Marelیم podawano jednocześnie z cyklosporyną w postaci mikroemulsji i kortykosteroidami w dawce 1 440 mg/dobę przez 12 miesięcy. Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Działania niepożądane uporządkowano według następujących kategorii:

Bardzo często	($\geq 1/10$)
Często	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Niezbyt często	($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
Rzadko	($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze
Często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc
Niezbyt często:	Zakażenia ran, posocznica*, zapalenie szpiku*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Niezbyt często:	Brodawczak skóry*, rak podstawnokomórkowy*, mięsak Kaposi'ego*, choroba limfoproliferacyjna, rak płaskonabłonkowy*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Niedokrwistość, trombocytopenia
Niezbyt często:	Limfopenia*, neutropenia*, powiększenie węzłów chłonnych*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Hipokalcemia, hipokaliemia, hiperurykemia
Często:	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
Niezbyt często:	Jadłowstręt, hiperlipidemia, cukrzyca*, hipercholesterolemia*, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	
Bardzo często:	Niepokój
Niezbyt często:	Nietypowe sny*, urojenia*, bezsenność*
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, ból głowy
Niezbyt często:	Drżenie
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zapalenie spojówek*, nieostre widzenie*
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Tachykardia, dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często:	Nadciśnienie
Często:	Niedociśnienie
Niezbyt często:	Torbiel limfatyczna*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Kaszel, duszność
Niezbyt często:	Śródmiąższowe choroby płuc, przekrwienie płuc*, świszczący oddech*, obrzęk płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka

Często:	Wzdęcie brzucha, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, wzdęcia
Niezbyt często:	z oddawaniem wiatrów, zapalenie żołądka, nudności, wymioty
	Tkliwość brzucha, krwotok z przewodu pokarmowego, odbijanie się, cuchnący oddech*, niedrożność jelita*, owrzodzenie wargi*, zapalenie przełyku*, podniedrożność jelita*, przebarwienia języka*, suchość jamy ustnej*, refluks żołądkowo-przełykowy*, przerost dziąseł*, zapalenie trzustki, zamknięcie kanału ślinianki*, owrzodzenie trawienne*, zapalenie otrzewnej*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Trądzik, świąd
Niezbyt często:	Łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Bóle stawów
Często:	Bóle mięśni
Niezbyt często:	Zapalenie stawów*, ból pleców*, kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Niezbyt często:	Krwiomocz*, martwica kanalików nerkowych*, zwężenie cewki moczowej
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Impotencja*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Astenia, uczucie zmęczenia, obrzęki obwodowe, gorączka
Niezbyt często:	Objawy grypopodobne, obrzęk kończyn dolnych*, ból, dreszcze*, pragnienie*, osłabienie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często:	Stłuczenie*

* działanie zgłoszone tylko u jednego pacjenta (z 372).

Uwaga: Pacjenci po przeszczepieniu nerki otrzymywali produkt Marelim w dawce 1 440 mg na dobę przez okres do 1 roku. Działania niepożądane były podobne u pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* oraz u chorych podczas terapii podtrzymującej, jednak częstość występowania tych działań była mniejsza w grupie z terapią podtrzymującą.

Działania niepożądane leku po wprowadzeniu do obrotu:

Wysypka i agranulocytoza zostały zidentyfikowane jako działania niepożądane leku po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Poniżej zestawiono inne, dodatkowe działania niepożądane przypisywane pochodnym MPA jako efekt klasy:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica oraz zakażenia wywołane przez atypowe prątki (*Mycobacterium*).

U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem leczniczym Marelim zgłaszano przypadki nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z zakażeniem wirusem JC (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Neutropenia, pancytopenia.

Donoszono o przypadkach wybiórczej aplazji układu czerwono krwinkowego (ang. PRCA - *pure red cell aplasia*) u pacjentów leczonych pochodnymi MPA (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Zgłaszano przypadki hipogammaglobulinemii u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Zgłaszano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc u pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Istnieją również doniesienia o wystąpieniu rozstrzenia oskrzeli wskutek jednoczesnego stosowania tego leku z innymi lekami immunosupresyjnymi.

U pacjentów leczonych pochodnymi MPA obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii białych krwinek obojętnochłonnych, włączając nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Zmiany te nie są powiązane z zaburzoną czynnością białych krwinek obojętnochłonnych. Zmiany te mogą sugerować w badaniach hematologicznych „przesunięcie w lewo” w dojrzewaniu komórek macierzystych w kierunku neutrofilii, co może być błędnie interpretowane jako sygnał infekcji u pacjentów poddanych immunosupresji, w tym także tych otrzymujących produkt leczniczy Marelim.

Zaburzenia żołądka i jelit:

zapalenie okrężnicy, zapalenie żołądka wywołane przez CMV, perforacja jelita, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie dwunastnicy.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

U pacjentek narażonych na działanie mykofenolanu zgłaszano przypadki samoistnego poronienia, głównie w pierwszym trymestrze (patrz punkt 4.6).

Wady wrodzone

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano wady wrodzone u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano ostry zespół zapalny związany z hamowaniem syntezy puryn *de novo*, jako paradoksalną reakcję prozapalną związaną ze stosowaniem mykofenolanu mofetylu oraz kwasu mykofenolowego, charakteryzującą się gorączką, bólem stawów, zapaleniem stawów, bólem mięśni oraz podwyższonymi markerami stanu zapalnego. Opublikowane opisy przypadków wskazały na szybką poprawę po odstawieniu produktu leczniczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z siedzibą pod adresem:
Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o zamierzonym lub przypadkowym przedawkowaniu produktu leczniczego Marelیم, jednak nie u wszystkich pacjentów obserwowano działania niepożądane związane z produktem leczniczym.

W tych przypadkach przedawkowania, w których wystąpiły działania niepożądane, zdarzenia należą do znanego profilu bezpieczeństwa klasy (głównie nieprawidłowy skład krwi, posocznica) (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Chociaż dializa może okazać się przydatna w usunięciu nieczynnego metabolitu MPAG, jednak nie spowoduje usunięcia z ustroju klinicznie istotnych ilości czynnej cząstki MPA. Ma to głównie związek z bardzo dużym (97%) stopniem wiązania MPA z białkami osocza. Zaburzając krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak cholestyramina mogą zmniejszać pole pod krzywą stężenia MPA.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, kod ATC: L04A A06

Kwas mykofenolowy (MPA) jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu. MPA hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych, bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T i B jest w znacznym stopniu zależna od syntezy puryn *de novo*, natomiast inne typy komórek mogą wykorzystać alternatywną drogę syntezy. Z tego względu cytostatyczne działanie MPA jest silniejsze w stosunku do limfocytów niż innych komórek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolan sodu wchłania się w znacznym stopniu. Ze względu na swoją postać farmaceutyczną – tabletki dojelitowe, czas do uzyskania maksymalnego stężenia MPA (t_{max}) wynosił około 1,5-2 godziny. Około 10% wszystkich przeanalizowanych profili farmakokinetycznych wykazywało opóźnienie t_{max} , wynoszące niekiedy nawet kilka godzin, jednak wahania te nie miały wpływu na 24 godz./dobową wielkość AUC dla MPA.

U pacjentów ze stabilną czynnością przeszczepionej nerki, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny, wchłanianie MPA z przewodu pokarmowego wynosiło 93%, a bezwzględna dostępność biologiczna 72%. W analizowanym przedziale dawek od 180 mg do 2 160 mg, farmakokinetyka produktu leczniczego Marelیم jest liniowa i zależna od dawki.

W porównaniu ze stanem na czczo, przyjęcie pojedynczej dawki 720 mg produktu leczniczego Marelیم wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem (55 g tłuszczu, 1 000 kalorii) nie miało żadnego wpływu na pole pod krzywą (AUC) MPA, które jest najistotniejszym parametrem farmakokinetycznym, związanym ze skutecznością leku. Obserwowano jednak 33% zmniejszenie maksymalnego stężenia MPA (C_{max}). Ponadto, wartości t_{lag} i t_{max} były wydłużone średnio o 3-5 godzin, a u kilku pacjentów t_{max} był większy niż 15 godzin. Wpływ pokarmu na produkt leczniczy Marelیم

może spowodować nakładanie się okresów wchłaniania poszczególnych dawek, jednak efekt ten nie miał znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji MPA w stanie stacjonarnym wynosi 50 litrów. Zarówno kwas mykofenolowy jak i glukuronid kwasu mykofenolowego (MPAG) wiążą się w znacznym stopniu z białkami (odpowiednio w 97% i 82%). Stężenia wolnego MPA mogą zwiększyć się w warunkach zmniejszonego wiązania z białkami (mocznica, niewydolność wątroby, hipoalbuminemia, jednoczesne stosowanie leków o dużym stopniu wiązania z białkami). W tej sytuacji ryzyko działań niepożądanych związanych z MPA może być większe.

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przez glukuronylotransferazę do postaci fenolowego glukuronidu MPA, glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG). MPAG jest głównym metabolitem kwasu mykofenolowego, nie wykazującym aktywności biologicznej. U pacjentów ze stabilną czynnością nerki po przeszczepieniu, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny, około 28% doustnej dawki produktu leczniczego Marelیم ulega przekształceniu do MPAG w wyniku efektu pierwszego przejścia. Okres półtrwania MPAG jest dłuższy niż okres półtrwania MPA i wynosi około 16 godzin, zaś klirens MPAG 0,45 l/godz.

Eliminacja

Okres półtrwania MPA wynosi około 12 godzin, a klirens 8,6 l/godz.

Większość MPA jest wydalana w moczu w postaci MPAG, jedynie niewielka ilość MPA obecna jest w moczu (<1,0%). Wydalanie MPAG z żółcią umożliwia proces dekonjugacji przez florę bakteryjną jelit. Uwolniony w procesie dekonjugacji MPA może podlegać reabsorpcji. Po około 6-8 godzinach od momentu podania produktu Marelیم występuje drugi szczyt stężenia MPA, związany z reabsorpcją uwolnionego MPA. Minimalne stężenia MPA właściwe dla preparatów MPA charakteryzują się dużą zmiennością, a wysokie wartości minimalnych stężeń porannych ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) obserwowano u około 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Marelیم. Jednakże, na podstawie wyników całego programu klinicznego, wykazano, że wartość AUC w stanie równowagi stacjonarnej (0-12 h) jest mniej zróżnicowana niż odpowiadająca jej wartość C_{trough} .

Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny

W Tabeli 2 zestawiono średnie parametry farmakokinetyczne MPA po podaniu produktu leczniczego Marelیم. We wczesnym okresie po przeszczepieniu, średnie wielkości AUC i C_{max} dla MPA były o około połowę mniejsze od analogicznych wartości mierzonych sześć miesięcy po przeszczepieniu.

Tabela 2 Średnie wartości (SD) parametrów farmakokinetycznych dla kwasu mykofenolowego (MPA) po doustnym podaniu produktu leczniczego Marelیم pacjentom po przeszczepieniu nerki, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny

Dorośli Przewlekłe wielokrotne podawanie dawek 720 mg 2 x /dobę (Badanie ERLB 301) n=48	Dawka	t_{max}^* (godz.)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{godz./ml}$)
14 dni po przeszczepieniu	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 miesiące po przeszczepieniu	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 miesięcy po przeszczepieniu	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)

Dorośli Przewlekłe wielokrotne podawanie dawek 720 mg 2 x /dobę 18 miesięcy po przeszczepieniu (Badanie ERLB 302) n=18	Dawka	t _{max} * (godz.)	C _{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x godz./ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Dzieci 450 mg/m ² pojedyncza dawka (Badanie ERL 0106) n=16	Dawka	t _{max} * (godz.)	C _{max} (µg/ml)	AUC 0-∞ (µg x godz./ml)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* wartości średnie

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka MPA wydawała się być niezmieniona w zakresie czynności nerek od prawidłowej do całkowitego braku funkcji. Natomiast pole pod krzywą stężenia MPAG zwiększało się wraz ze zmniejszającym się stopniem czynności nerek; ekspozycja na MPAG była około 8-krotnie większa u pacjentów z bezmoczem. Hemodializa nie miała wpływu na klirens MPA ani MPAG. Stężenie wolnego MPA może także istotnie zwiększyć się u pacjentów z niewydolnością nerek. Takie zwiększenie może wynikać ze zmniejszenia wiązania MPA z białkami osocza u pacjentów z dużym stężeniem mocznika we krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu wątroby nie miało istotnego wpływu na procesy wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ chorób wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby z uszkodzeniem żółciowym tego narządu, taka jak pierwotna marskość żółciowa może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania produktu Marelیم u dzieci i młodzieży są ograniczone. W tabeli powyżej podano średnie (SD) parametry farmakokinetyczne MPA u pacjentów w wieku 5-16 lat ze stabilną czynnością nerek po przeszczepieniu, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny. Średnie wartości AUC dla MPA w dawce 450 mg/m² były podobne do wartości mierzonych u dorosłych przyjmujących produkt Marelیم w dawce 720 mg. Średni klirens MPA wynosił około 6,7 l/h/m².

Płeć

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce produktu leczniczego Marelیم w zależności od płci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono formalnych badań nad farmakokinetyką produktu leczniczego Marelیم u pacjentów w podeszłym wieku. Wydaje się, że pole pod krzywą AUC dla MPA nie różni się w stopniu klinicznie istotnym w zależności od wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nad toksycznością powtarzanych dawek mykofenolanu sodu podawanego myszom i szczurom stwierdzono, że w pierwszym rzędzie dochodziło do uszkodzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego. Regeneracyjna niedokrwistość aplastyczna, została zaobserwowana podczas zmniejszenia dawki toksycznej leku u gryzoni narażonych na MPA. Ocena myelogramów wykazała znaczny spadek w komórkach erytroidalnych (erytroblasty polichromatyczne i normoblastyczne) i zależne od dawki powiększenie śledziony i wzrost pozaszpikowej hematopoezy. Działanie to występowało w przypadku ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż ekspozycja w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki produktu leczniczego Marelum 1,44 g na dobę pacjentom po przeszczepieniu nerki.

Objawy ze strony układu pokarmowego obserwowano u psów w przypadku ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu zalecanych dawek leku.

Działania toksyczne kwasu mykofenolowego (w postaci soli sodowej) obserwowane w badaniach nieklinicznych wydają się być zgodne z działaniami niepożądanymi leku obserwowanymi w badaniach klinicznych u ludzi, które obecnie są źródłem bardziej istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

Trzy badania genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka myszy, test mikrojądrowy na komórkach chomików chińskich V79 oraz *in vivo* - test mikrojądrowy na komórkach szpiku myszy) wykazały, że mykofenolan sodu może potencjalnie wywoływać aberracje chromosomowe. Działania te mogą mieć związek z farmakodynamiką mykofenolanu sodu, tzn. hamowaniem syntezy nukleotydu w komórkach wrażliwych. Inne testy *in vitro* w kierunku genotoksycznego działania mykofenolanu sodu nie wykazały takiego wpływu leku.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) nie działał rakotwórczo u szczurów i myszy. Największa dawka testowana w nieklinicznych badaniach nad rakotwórczym działaniem leku powodowała około 0,6–5-krotne zwiększenie układowej ekspozycji na lek (AUC lub C_{max}) w porównaniu z analogicznymi wartościami u pacjentów po przeszczepieniu nerek leczonych zalecanymi dawkami 1,44 g na dobę.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) nie wykazywał wpływu na płodność samców i samic szczurów, którym podawano dawki leku do poziomu powodującego toksyczność ogólną i działania embriotoksyczne.

W badaniach nad teratogennym działaniem kwasu mykofenolowego (w postaci soli sodowej) na szczury otrzymujące dawki 1 mg/kg stwierdzano wady rozwojowe u potomstwa, takie jak wrodzony brak oczu, wrodzony częściowy brak kości czaszki i przepuklina pępkowa.

Układowa ekspozycja na lek po zastosowaniu tej dawki odpowiada 0,05 ekspozycji na lek u ludzi po zażyciu dawki 1,44 g/dobę produktu leczniczego Marelum (patrz punkt 4.6).

W badaniu przed i pourodzeniowego rozwoju szczura, kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) powodował opóźnienia rozwoju (nieprawidłowy odruch żreniczny u samic i oddzielenie napletka u samców) przy największej dawce 3 mg/kg mc., która także indukowała wady rozwojowe.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) wprowadzał w próbie fototoksyczności *in vitro* 3T3 NRU potencjał fototoksyczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka Acryl-Eze Green 93O510003

180 mg: kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), talk, tytanu dwutlenek (E 171), trietylu cytrynian, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu wodorowęglan, żelaza tlenek żółty (E 172), indygokarmina, lak (E 132), sodu laurylosiarczan

Otoczka Acryl-Eze Pink 93O54222

360 mg: kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), talk, tytanu dwutlenek (E 171), trietylu cytrynian, krzemionka koloidalna bezwodna, sodu wodorowęglan, żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), sodu laurylosiarczan

Tusz Opacode Black S-1-17823

Szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy, amoniak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry Aluminium/Aluminium
180 mg: 20, 50, 100, 120 i 250 tabletek
360 mg: 50, 100, 120 i 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tabletek Marelیم nie należy kruszyć, aby nie doszło do naruszenia otoczki zabezpieczającej przed działaniem soku żołądkowego (patrz punkt 4.2).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7

02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22539, 22540

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.06.2015

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.09.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

21.05.2024