

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Trixin[®] 250 mg kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata

Pomoćne tvari:

Za potpuni popis pomoćnih tvari vidi odlomak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda (kapsula).

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 indiciran u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima u profilaksi akutne reakcije odbacivanja organa u bolesnika podvrgnutih alogeničnoj transplantaciji bubrega, srca i jetre.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Trixin uvodi i nadzire odgovarajući specijalist za transplantaciju.

Primjena kod bubrežnog presatka:

Odrasli: preporučuje se početak peroralne primjene lijeka Trixin 72 sata nakon transplantacije. Preporučena doza kod bolesnika s bubrežnim presatkom je 1,0 g dvaput na dan (dnevna doza 2 g).

Djeca i adolescenti: preporučena doza mofetilmikofenolata je 600 mg/m² koja se primjenjuje peroralno dvaput na dan (do najviše 2 g dnevno). Kapsule Trixin se smiju propisivati samo bolesnicima čija je površina tijela najmanje 1,25 m². Bolesnici čija je površina tijela između 1,25 i 1,5 m² mogu uzimati kapsule Trixin dozirane po 750 mg dvaput na dan (dnevna doza iznosi 1,5 g). Kod bolesnika s površinom tijela većom od 1,5 m² može se propisati doza Trixin od 1 g dvaput na dan (dnevna doza iznosi 2 g). Budući se u ovoj dobnoj skupini učestalije javljaju određene nuspojave (vidi odlomak 4.8.) u usporedbi s odraslima, može biti potrebno privremeno reduciranje doze ili prekid primjene; pri tome treba uzeti u obzir relevantne kliničke čimbenike, uključujući i težinu reakcije.

Djeca (<2 godine): nema dovoljno informacija o neškodljivosti i učinkovitosti u djece mlađe od 2 godine. Raspoložive informacije su nedostatne da bi se napravile preporuke za doziranje, te se stoga ne preporučuje primjena kod ove dobne skupine.

Primjena u pacijenata sa srčanim presatkom:

Odrasli: preporučuje se početak peroralne primjene lijeka Trixin u roku od 5 dana nakon transplantacije. Preporučena doza kod bolesnika sa srčanim presatkom je 1,5 g dvaput na dan (dnevna doza iznosi 3 g).

Djeca i adolescenti: nema raspoloživih informacija za pedijatrijske bolesnike sa srčanim presatkom, stoga se ne preporučuje primjena kod ove dobne skupine dok ne budu dostupne informacije koje podržavaju primjenu.

Primjena u pacijenata s presađenom jetrom:

Odrasli: preporučuje se intravenozna primjena mofetilmikofenolata tokom prvih 4 dana nakon presađivanja jetre, s tim da se početak peroralne primjene Trixina preporučuje što prije nakon toga, a da se može tolerirati. Preporučena peroralna doza u bolesnika s jetrenim presatkom je 1,5 g na dan (dnevna doza je 3 g).

Djeca i adolescenti: nema raspoloživih informacija za pedijatrijske bolesnike s jetrenim presatkom, stoga se ne preporučuje primjena kod ove dobne skupine dok ne budu dostupne informacije koje podržavaju primjenu.

Primjena u starijih osoba (≥65 godina)

Preporučena doza za ovu dobnu skupinu je 1.0 g dvaput na dan u bolesnika s bubrežnim presatkom, a 1,5 g dvaput na dan u bolesnika sa srčanim i jetrenim presatkom.

Primjena kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s bubrežnim presatkom, koji pate od teškog kroničnog oštećenja bubrega (stopa glomerularne filtracije $<25\text{ml/min/1,73 m}^2$), izvan neposrednog post-transplantacijskog razdoblja treba izbjegavati doze veće od 1 g dvaput na dan. Stanje tih bolesnika, također, treba pomno nadzirati. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika koji imaju odgođenu (zakašnjelu) postoperativnu funkciju bubrežnog presatka (vidi odlomak 5.2.). Nema dostupnih informacija za bolesnike sa srčanim i jetrenim presatkom koji pate od teškog kroničnog oštećenja bubrega.

Primjena kod teškog oštećenja funkcije jetre:

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s bubrežnim presatkom koji pate od teškog oštećenja parenhima jetre. Nema dostupnih informacija za bolesnike sa srčanim presatkom koji pate od teškog oštećenja parenhima jetre.

Liječenje tokom epizoda odbacivanja

Mikofenolna kiselina (MPA) je aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Odbacivanje bubrežnog presatka ne dovodi do promjena farmakokinetike MPA. 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.

4.3. Kontraindikacije

Lijek je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar, mikofenolnu kiselinu ili bilo koju od pomoćnih tvari.

Mofetilmikofenolat je kontraindiciran u dojilja (vidi odlomak 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kod bolesnika koji primaju kombinaciju imunosupresiva, uključujući Trixin, primijećena je povećana opasnost od razvoja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidi odlomak 4.8.). Opasnost je vjerojatno prije povezana s intenzitetom i trajanjem supresije imunološkog sistema nego s primjenom određenih agensa. Općeniti savjet za smanjenje opasnosti 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.

Bolesnike u kojih se primjenjuje Trixin treba savjetovati da odmah prijave svaki simptom infekcije, neočekivanog podljeva, krvarenja ili bilo koje druge manifestacije depresije koštane srži.

Prekomjerna supresija imunološkog sistema može povećati i osjetljivost na infekcije, uključujući oportunističke infekcije, fatalne infekcije i sepsu (vidi odlomak 4.8.).

Kod bolesnika koji su uzimali mofetilmikofenolat bili su zabilježeni slučajevi Progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) ponekad i sa smrtnim ishodom. Ti bolesnici su uglavnom imali faktore rizika za PML, uključujući terapiju imunosupresivima i oštećenje funkcije imunološkog sistema. Liječnik treba uzeti u obzir mogućnost razvoja PML kod bolesnika koji uzimaju imunosupresive, a kod kojih se javljaju neurološki simptomi. U tom slučaju potrebno je konzultirati se s neurologom.

Potrebno je razmotriti smanjenje potpune imunosupresije kod bolesnika kod kojih se razvija PML. Kod transplantiranih bolesnika smanjenje imunosupresije može dovesti do gubitka presatka.

Postoje izvještaji o slučajevima aplazije crvenih krvnih stanica (PRCA) u bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Mehanizam mofetilmikofenolatom inducirane aplazije crvenih krvnih stanica (PRCA) nije poznat. PRCA se može smanjiti sniženjem doze ili prekidom terapije. Promjene u liječenju Trixinom treba poduzeti samo uz promatranje primatelja presatka kako bi se smanjio rizik odbacivanja organa (vidi poglavlje 4.8).

Bolesnike koji primaju Trixin treba nadzirati zbog mogućeg razvoja neutropenije, koja može biti izravno povezana sa samim lijekom Trixinom, istodobnom primjenom lijekova, virusnim infekcijama ili s kombinacijom navedenih uzroka. Bolesnicima koji uzimaju Trixin mora se određivati potpuna krvna slika svakog tjedna tokom prvog mjeseca terapije, dvaput mjesečno tokom drugog i trećeg mjeseca terapije, a nakon toga svaki mjesec tokom prve godine terapije. Ako se razvije neutropenija (ukupan broj neutrofila $<1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) liječenje Trixinom će možda trebati obustaviti ili prekinuti.

Bolesnike treba obavijestiti da tokom liječenja Trixinom učinak cijepljenja može biti slabiji te da treba izbjegavati uporabu živog atenuiranog cjepiva (vidi odlomak 4.5.). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Osobe koje ga propisuju trebaju se držati nacionalnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Budući da se Trixin povezuje s češćim štetnim učincima u probavnom traktu, što uključuje rijetke slučajeve ulceracije, krvarenja i perforacije u gastrointestinalnom traktu, Trixin se mora s oprezom propisivati bolesnicima s ozbiljnom aktivnom bolešću probavnog sistema.

Trixin je inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH). Iz teoretskih razloga trebaju ga izbjegavati bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem hipoksantin/gvanin-fosforibozil transferaze (HGPRtaza) kao npr. Lesch-Nyhanov sindrom ili Kelley-Seegmillerov sindrom.

Preporuka je da se Trixin ne koristi istodobno s azatioprinom, jer istodobna primjena još nije proučena.

Obzirom na značajno smanjenje PIK-a (površina ispod krivulje) mikofenolne kiseline kolestiraminom, s oprezom ga treba koristiti kod istodobne primjene Trixina s lijekovima koji interferiraju s enterohepatičkom recirkulacijom zbog potencijala da umanjí djelovanje Trixina.

Omjer između rizika i korisnog djelovanja mofetilmikofenolata u kombinaciji s takrolimusom ili sirolimusom još nije utvrđen (vidi odlomak 4.5.).

Kapsule sadrže sunset yellow (E110), koji može uzrokovati alergijsku reakciju.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije su praćene samo kod odraslih osoba.

Aciklovir: kod istodobne primjene mofetilmikofenolata i aciklovira uočene su povišene koncentracije aciklovira u plazmi u usporedbi s primjenom samog aciklovira. Promjene u

farmakokinetici glukuronida mikofenolne kiseline (MFA) povećan za 8%) su bile minimalne i ne smatraju se klinički značajnima. Budući da su koncentracije MFA 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: apsorpcija mofetilmikofenolata smanjena je kad se primjenjuje s antacidima.

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

Lijekovi koji interferiraju s enterohepatičkom cirkulacijom: s oprezom treba koristiti lijekove koji interferiraju s enterohepatičkom cirkulacijom zbog njihove mogućnosti da umanje djelotvornost mofetilmikofenolata.

Ciklosporin A: mofetilmikofenolat nije utjecao na farmakokinetiku ciklosporina A (CsA).

Usporedbe radi, kod obustavljanja istodobne terapije ciklosporinom treba očekivati povećanje PIK u MFA od oko 30%.

Ganciklovir: na temelju rezultata ispitivanja primjene pojedinačne doze preporučenih doza oralnog mikofenolata i intravenoznog ganciklovira i poznatog učinka narušene funkcije bubrega na farmakokinetiku (vidi odlomak 4.2.) i ganciklovira, očekivano je da će istodobna primjena ovih tvari (koji su u međusobnoj kompeticiji za bubrežnu tubularnu sekreciju) rezultirati povećanjem MFA-a i koncentracije ganciklovira. Ne očekuju se značajne promjene u farmakokinetici MFA i nije potrebna prilagodba doze mofetilmikofenolata. U bolesnika s oštećenjem bubrežnih funkcija u kojih se istodobno primjenjuju Trixin i ganciklovir ili njegovi prolijeke, npr. valganiciklovir, potrebno je slijediti preporuke za doziranje ganciklovira, a bolesnike treba pomno nadzirati.

Oralna kontracepcijska sredstva: farmakokinetika i farmakodinamika oralnih kontracepcijskih sredstava je nepromijenjena pri istodobnoj primjeni s mikofenolatom (vidi odlomak 5.2.).

Rifampicin: u bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena mofetilmikofenolata i rifampicina uzrokuje povećanje izloženosti MFA (PIK_{0-12h}) od 18% do 70%. Preporučuje se nadzor razina izloženosti MFA i prilagodba doze lijeka Trixina na odgovarajući način, održavajući kliničku djelotvornost kod istodobne primjene rifampicina.

Sirolimus: u bolesnika s bubrežnim presatkom, istodobna primjena mofetilmikofenolata i CsA rezultirala je smanjenjem izloženosti MFA za 30-50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju terapiju u obliku kombinacije sirolimusa i sličnih doza mofetilmikofenolata (vidi odlomak 4.4.).

Sevelamer: smanjenje C_{max} MFA za 30% i PIK₀₋₁₂ za 25% je uočeno kada je mofetilmikofenolat istodobno primjenjivan sa sevelamerom bez kliničkih posljedica (npr. odbacivanje organa). Međutim, preporučuje se da se Trixin 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.

Trimetoprim/sulfametoksazol: nije uočeno djelovanje na biološku dostupnost MFA.

Norfloksacin i metronidazol: u zdravih dobrovoljaca nije uočena značajna interakcija kod istodobne primjene mofetilmikofenolata sa, odvojeno, norfloksacinom i metronidazolom.

Međutim, norfloksacin i metronidazol u kombinaciji umanjuju izloženost MFA za oko 30% nakon pojedinačne doze mofetilmikofenolata.

Takrolimus: u primatelja presatka jetre koji su počeli terapiju s mofetilmikofenolatom i takrolimusom, razina takrolimusa nije značajno utjecala na PIK i C_{max} MFA, aktivni metabolit

mofetilmikofenolata. U bolesnika s bubrežnim presatkom koncentracija takrolimusa nije se mijenjala zbog mofetilmikofenolata. Međutim, u bolesnika s presatkom jetre uočeno je povećanje za oko 20% u PIK takrolimusa kada su dvostruke doze mofetilmikofenolata (1,5 g primijenjen dvaput na dan, ujutro i navečer) uzimali bolesnici koji uzimaju takrolimus (vidi odlomak 4.4.).

Ostale interakcije: istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata u majmuna trostruko povećava PIK MFAG-a. Stoga se ostale tvari za koje je poznato da prolaze bubrežnu tubularnu sekreciju mogu natjecati s MFAG-om i tako povećati koncentraciju MFAG u plazmi ili ostalih tvari koje podliježu tubularnoj sekreciji.

Živa cjepiva: živa cjepiva ne smiju se davati bolesnicima s narušenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druga cjepiva može oslabjeti (vidi odlomak 4.4.).

4.6. Trudnoća i dojenje

Ne preporučuje se početak liječenja Trixinom dok se ne ustanovi negativan test na trudnoću. Prije početka terapije Trixinom, za vrijeme terapije te šest tjedana nakon završetka terapije treba koristiti djelotvorna kontracepcijska sredstva (vidi odlomak 4.5.). Treba uputiti bolesnike da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ukoliko dođe do trudnoće.

Primjena Trixina ne preporučuje se tokom trudnoće i treba biti rezervirana samo za slučajeve kada nije moguće pogodnije alternativno liječenje. Trudnice smiju uzimati Trixin samo ako potencijalna dobrobit nadmašuje potencijalni rizik za plod. Nema dovoljno podatka o primjeni Trixina u trudnica. Međutim, kongenitalne malformacije, kao što je malformacija uha, odnosno abnormalni razvoj ili nedostatak vanjskog/srednjeg uha su uočene u djece bolesnika koje su tokom trudnoće bile izloženi mofetilmikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima. Kod bolesnica koje su uzimale mofetilmikofenolat su bili prijavljivani slučajevi spontanog pobačaja.

Ispitivanja u životinja su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidi odlomak 5.3.).

Dokazano je da se mofetilmikofenolat izlučuje u mlijeko štakora. Nije poznato izlučuje li se i u humano mlijeko. Zbog eventualnog postojanja rizika od nuspojave zbog primjene mofetilmikofenolata u dojenčadi, Trixin je kontraindiciran u dojilja (vidi odlomak 4.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilom ili mašinama. Na temelju farmakodinamičkog profila i prijavljenih nuspojava takav utjecaj nije vjerojatan.

4.8. Nuspojave

Tokom kliničkih ispitivanja uočene su sljedeće nuspojave:

Glavne nuspojave koje uzrokuje mikofenolat u kombinaciji s ciklosporinima i kortikosteroidima su proljev, leukopenija, sepsa i povraćanje te povećana učestalost određenih tipova infekcija (vidi odlomak 4.4.).

Zloćudne tvorevine: bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju u kombinaciji s lijekovima, uključujući mikofenolat, izloženi su povećanom riziku od razvoja limfoma i drugih zloćudnih tvorevina, posebno kože (vidi odlomak 4.4.). Uočeno je da se limfoproliferativna oboljenja odnosno limfomi javljaju u 0,6% bolesnika koji uzimaju mikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) u kombinaciji s drugim imunosupresivnim lijekovima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima provedenim kod bolesnika s bubrežnim (podaci za 2 g), srčanim i jetrenim presatkom najmanje godinu dana. Kožni karcinomi bez melanoma su se javili u 3,6% bolesnika; ostali tipovi zloćudnih tvorevina uočeni su u 1.1% bolesnika. Podaci o neškodljivosti lijeka tokom tri godine nisu u bolesnika s bubrežnim i srčanim presatkom pokazali nikakve neočekivane promjene u pojavljivanju zloćudnih tvorevina u odnosu na podatke za razdoblje od 1 godine. Bolesnici s jetrenim presatkom su promatrani najmanje godinu dana, ali manje od 3 godine.

Oportunističke infekcije: Svi bolesnici s presađenim organom su izloženi povećanom riziku od oportunističkih infekcija; rizik se povećava ovisno o ukupnom imunosupresivnom opterećenju (vidi odlomak 4.4.). Najčešće oportunističke infekcije u bolesnika koji primaju mikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) s drugim imunosupresivnim sredstvima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s bubrežnim (podaci za 2 g), srčanim i jetrenim presatkom, koji su promatrani najmanje godinu dana su bile: kandidijaza sluznice, citomegalovirus (CMV) viremija/sindrom i herpes simplex. Omjer bolesnika s CMV viremijom/sindromom je bio 13,5%.

Djeca i adolescenti: tip i učestalost nuspojave u kliničkim ispitivanjima, u kojima je promatrano 92 pedijatrijska bolesnika u dobi između 2 godine i 18 godina, kojima je dano 600 mg/m² mofetilmikofenolata oralno dvaput na dan, bili su uglavnom slični onima uočenima u odraslih bolesnika koji su primali 1 g mikofenolata dvaput na dan. Međutim, sljedeće nuspojave povezane s terapijom češće su se javljale kod pedijatrijske populacije, osobito u djece mlađe od 6 godina, nego u odraslih: proljev, sepsa, leukopenija, anemija i infekcija.

Stariji bolesnici (>65 godina): stariji bolesnici (≥65 godina) općenito mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojave zbog imunosupresije. Stariji bolesnici kojima se daje Trixin kao dio u kombiniranoj imunosupresivnoj terapiji potencijalno su izloženi povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući i citomegalovirusna invazivna oboljenja tkiva) i eventualno gastrointestinalnim krvarenjima i plućnim edemima u usporedbi s mlađim pojedincima.

Ostale nuspojave:

Nuspojave koje su vjerojatno ili potencijalno povezane s mikofenolatom uočene u bolesnika koji su primali terapiju mikofenolata u kontroliranim kliničkim ispitivanjima bolesnika s bubrežnim (podaci za 2 g), srčanim i jetrenim presatkom navedene su u sljedećoj tablici:

Unutar sistemsko-organske klasifikacije, neželjeni učinci su navedeni prema učestalosti pojavljivanja, uz upotrebu sljedećih kategorija: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); manje često (≥1/1000 do <1/100); rijetko (≥1/10000 do <1/1000); vrlo rijetko (≤1/10000); nepoznato (ne može se utvrditi na temelju raspoloživih informacija). Unutar svake grupacije učestalosti neželjeni učinci su razvrstani od ozbiljnih prema lakšim.

Nuspojave koje su vjerojatno ili potencijalno povezane s primjenom mikofenolata uočene u bolesnika s bubrežnim, srčanim i jetrenim presatkom, koji su primali terapiju mikofenolata tokom kliničkih ispitivanja u kombinaciji sa ciklosporinom i kortikosteroidima

Sustav organ klasa	Učestalost	Nuspojave
Pretrage	Vrlo često	
	Često	porast vrijednosti enzima jetre, kreatinina u krvi, laktatne dehidrogenaze u krvi, alkalne fosfataze u krvi, smanjenje tjelesne težine
Srčani poremećaji	Vrlo često	
	Često	tahikardija
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Vrlo često	Leukopenija, trombocitopenija, anemija
	Često	Pancitopenija, leukocitoza
Poremećaji	Vrlo često	

nervnog sistema	Često	Konvulzije, hipertonija, tremor, somnolencija, mijastenički sindrom, vrtoglavica, glavobolja, parestezija, disgeuzija
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	
	Često	Pleuralna efuzija, dispnea, kašalj
Poremećaji probavnog sistema	Vrlo često	Povraćanje, bol u trbušnoj šupljini, proljev, mučnina
	Često	Gastrointestinalno krvarenje, peritonitis, ileus, kolitis, čir na želucu, čir na dvanaestercu, gastritis, ezofagis, stomatitis, konstipacija, dispepsija, flatulencija, eruktacija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Vrlo često	
	Često	Poremećaj funkcije bubrega
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	
	Često	Hipertrofija kože, osip, akne i alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Vrlo često	
	Često	Artralgija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	
	Često	Acidoza, hiperkalemija, hipokalemija, hiperglikemija, hipomagnezija, hipokalcemija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija, hipofosfatemija, hiperurikemija, giht, anoreksija
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Sepsa, gastrointestinalna kandidijaza, upala mokraćnih putova, herpes simplex, herpes zoster
	Često	Upala pluća, gripa, upala dišnih putova, monilijaza dišnih putova, upala gastrointestinalnog sistema, bronhitis, faringitis, sinusitis, gljivična oboljenja kože, kandidijaza kože, vaginalna kandidijaza, rinitis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uklj. ciste i polipe)	Vrlo često	
	Često	Karcinom kože, benigna neoplazma kože
Krvožilni poremećaji	Vrlo često	
	Često	Hipotenzija, hipertenzija, vazodilatacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	
	Često	Edemi, pireksija, promrzlost, bol, pobolijevanje, astenija
Poremećaji jetra	Vrlo često	

i žući	Često	Hepatitis, žutica, hiperbilirubinemija
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	
	Često	Uznemirenost, zbunjenost, depresija, tjeskoba, poremećaji razmišljanja, nesanica

Napomena: 501 (2 g mikofenolata dnevno), 289 (3 g mikofenolata dnevno) i 277 (2 g intravenozno/ 3 g peroralno mikofenolata dnevno) bolesnika su primali terapiju u Fazi III. ispitivanja za prevenciju reakcije odbacivanja bubrežnog, srčanog i jetrenog presatka.

Sljedeće nuspojave su uočene nakon stavljanja lijeka u promet: nuspojave na mikofenolat uočene tokom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet su slične onima uočenim u kontroliranim ispitivanjima bubrežnih, srčanih i jetrenih presadaka. Takve nuspojave, uočene tokom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet su opisane niže u tekstu, s navodima o učestalosti u zagradi, ukoliko su poznati.

Gastrointestinalni: kolitis, uključujući citomegalovirusni kolitis (često), pankreatitis (često), vilozna atrofija crijeva.

Poremećaji povezani s imunosupresijom: ozbiljne po život opasne infekcije, uključujući meningitis, endokarditis, tuberkulozu i atipičnu mikobakterijsku infekciju. Kod bolesnika koji su uzimali mofetilmikofenolat zabilježeni su slučajevi Progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), ponekad sa smrtnim ishodom. Ti bolesnici su uglavnom imali faktore rizika za PML, uključujući terapiju imunosupresivima i oštećenje funkcije imunološkog sistema.

Prijavljeni su slučajevi agranulocitoze (manje često) i neutropenije; stoga se preporučuje redovan nadzor bolesnika koji uzimaju Trixin (vidi odlomak 4.4.).

Postoje izvještaji o slučajevima aplazije crvenih krvnih stanica (PRCA) u bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom (vidi poglavlje 4.4).

Prijavljeni su i slučajevi aplastične anemije i depresije koštane srži u bolesnika koji su primali terapiju mikofenolata, od kojih su pojedini slučajevi završili smrću bolesnika.

Preosjetljivost: uočene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Kongenitalni poremećaji: za detalje vidi odlomak 4.6.

4.9. Predoziranje

Izvješća o predoziranju s mofetilmikofenolatom 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 mofetilmikofenolatom može eventualno uzrokovati prekomjernu supresiju imunološkog sistema i pojačanu podložnost infekcijama te supresiji koštane srži (vidi odlomak 4.4.). U slučaju razvoja neutropenije treba prekinuti doziranje Trixinom ili smanjiti dozu (vidi odlomak 4.4.).

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

FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi

Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetilni ester mikofenolne kiseline (MFA). MFA je snažan, selektivan, nekompetitivni i reverzibilni inhibitor monofosfat dehidrogenaze, te stoga inhibira *de novo* gvanozinsko-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 putove, MFA ima snažnije citostatičko djelovanje na limfocite u usporedbi s ostalim stanicama.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene mofetilmikofenolat se brzo i opsežno apsorbira 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 PIK MFA, je 94% u odnosu na intravenozni mofetilmikofenolat. Hrana nije imala utjecaja na veličinu apsorpcije (PIK MFA) mofetilmikofenolata primijenjenog u dozi od 1,5 g dvaput na dan u bolesnika s bubrežnim presatkom. Međutim, MFA C_{max} je umanjen za 40% u prisutnosti hrane. Mofetilmikofenolat nije bio sustavno mjerljiv sistematski u plazmi nakon oralne primjene. U klinički relevantnim koncentracijama, MFA je 97% vezan za albumin plazme.

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

MFA prvenstveno metabolizira glukuronil transferaza u fenolni glukuronid MFA (MFAG), koji nije farmakološki aktivan.

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 (>100g/ml), uklanjaju se male količine MFAG-a.

U ranom post-transplantacijskom razdoblju (<40 dana nakon transplantacije) kod bolesnika s bubrežnim, srčanim i jetrenim presatkom, srednje vrijednosti PIK MFA su bile oko 30% niže, a C_{max} oko 40% niže u usporedbi s kasnim post-transplantacijskim razdobljem (3-6 mjeseci nakon transplantacije).

Oštećenje funkcije bubrega:

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

Odgođena (zakašnjela) postoperativna funkcija bubrežnog presatka

U bolesnika sa odgođenom postoperativnom funkcijom bubrežnog presatka, srednja vrijednost PIK MFA (0-12h) se mogla usporediti s vrijednostima uočenim kod bolesnika bez odgođene funkcije bubrežnog presatka. Srednja vrijednost PIK MFAG u plazmi (0-12h) je

bila 2-3 puta veća nego u bolesnika bez odgođene funkcije bubrežnog presatka. U bolesnika sa odgođenom funkcijom bubrežnog presatka može se javiti prolazno povećanje slobodne frakcije i koncentracije MFA u plazmi. Prilagodba doze Trixina ne čini se potrebnom.

Oštećenje funkcije jetre

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

Djeca i adolescenti: Farmakokinetički parametri su ocjenjivani u 49 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom koji su primali terapiju od 600 mg/m² mofetilmikofenolata dvaput na dan. Pri toj dozi dostignute vrijednosti PIK MFA su bile slične onima koje su bile uočene u odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom koji su primali mikofenolat u dozi od 1 g dvaput na dan u ranoj i kasnoj post-transplantacijskoj fazi.

Stariji bolesnici (>65 godina)

Farmakokinetičko ponašanje mikofenolata u starijih nije praćeno.

Oralna kontracepcijska sredstva: farmakokinetika oralnih kontracepcijskih sredstava je ostala nepromijenjena uslijed istodobne primjene s mikofenolatom (vidi odlomak 4.5.). Ispitivanje istodobne primjene mikofenolata (1 g dvaput na dan) i kombinacije oralnih kontracepcijskih 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 kontracepcijskih sredstava na ovulaciju. Nije uočeno značajnije djelovanje na razinu seruma luteinizirajućih hormona (LH), hormona stimulacije folikula (FSH) i progesterona.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Provedena su dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* esej limfoma u miša i *in vivo* mikronuklearni test koštane srži miša), koja su pokazala da mikofenolat mofetil potencijalno može uzrokovati aberacije kromosoma. 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.

Mofetilmikofenolat nije djelovao na plodnost mužjaka štakora pri oralnoj dozi od 20 mg/kg dnevno.

Sistemska izloženost pri toj dozi predstavlja dvostruko do trostruko veću izloženost pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dnevno u bolesnika s bubrežnim presatkom i 1,3-2-struko veću kliničku izloženost u bolesnika sa srčanim presatkom kod preporučene kliničke doze od 3 g/dnevno. U ispitivanjima ženske plodnosti i reprodukcije koja su provedena na štakorima, oralne doze od 4,5 mg/kg dnevno su uzrokovale malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefaliju) u potomaka prve generacije kod odsutnosti toksičnosti u ženke. Sistemska izloženost pri ovoj dozi je bila oko 0,5 puta veća od izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g dnevno u bolesnika s bubrežnim presatkom i oko 0,3 puta veća od izloženosti pri preporučenoj dozi od 3 g dnevno u bolesnika sa srčanim presatkom. Nisu

uočena djelovanja na plodnost ili parametre razmnožavanja u ženke ili u kasnijim generacijama.

U ispitivanjima teratogenosti u štakora i kunića, resorpcija i malformacija fetusa su uočeni u štakora pri 6 mg/kg dnevno (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefaliju), a u 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 u ženke. Sistemska izloženost na tim razinama je bila približno jednaka ili manje od 0,5 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g dnevno u bolesnika s bubrežnim presatkom te oko 0,3 puta veća od izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dnevno u bolesnika sa srčanim presatkom. Vidi odlomak 4.6..

Hematopoetski i limfni sustavi 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 razini 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 razini sistemske izloženosti jednakim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalno i renalno djelovanje koje odgovara dehidraciji je također uočeno i kod majmuna kod primjene najveće doze (razina 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 neškodljivosti za bolesnike (vidi odlomak 4.8.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

Škrob, preželatiniziran (kukuruzni)

Povidon K-30

Karmelozanatrij, umrežena

Magnezij stearat

Ovojnica kapsule:

Kapica:

Indigo carmin (E132)

Titan dioksid (E171)

Želatina

Tijelo:

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

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek na zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Prozirni PVC/PVdC – aluminijski blisteri u pakiranjima od 100 kapsula.

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

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal se zbrinjava sukladno propisima za zbrinjavanje opasnog medicinskog otpada.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz liječnički recept specijaliste određene grane medicine , izuzetno se izdaje uz recept liječnika opće prakse uz napomenu , na receptu, da se radi o preporuci specijaliste-RpSp.

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

Nositelj 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

04-07.1-611-52/10 od 08.02.2012.