

## UPUTSTVO ZA LEK

**Myfortic<sup>®</sup>, 180 mg, gastrorezistentne tablete**

**Myfortic<sup>®</sup>, 360 mg, gastrorezistentne tablete**

**mikofenolna kiselina**

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek **Myfortic** i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek **Myfortic**
3. Kako se uzima lek **Myfortic**
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek **Myfortic**
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek Myfortic i čemu je namenjen

Lek Myfortic sadrži aktivnu supstancu koja se zove mikofenolna kiselina. Ona pripada grupi lekova koji se zovu imunosupresivi.

Lek Myfortic se koristi da spreči imuni sistem organizma da odbaci transplantirani, tj. presađeni bubreg. Koristi se zajedno sa drugim lekovima koji sadrže ciklosporin i kortikosteroide.

## 2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Myfortic

### UPOZORENJE

Mikofenolat uzrokuje malformacije ploda i spontani pobačaj. Ukoliko ste žena koja može ostati u drugom stanju, pre započinjanja terapije morate obezbediti negativan rezultat testa na trudnoću i morate se pridržavati saveta Vašeg lekara vezanih za kontracepciju.

Vaš lekar će razgovarati sa Vama i dati Vam odgovarajuće pisane informacije, naročito one koje se odnose na delovanje mikofenolata na nerođene bebe. Pažljivo pročitajte informacije i sledite data uputstva. Ukoliko ne razumete ova uputstva u potpunosti, zamolite Vašeg lekara da Vam ih opet objasni pre nego što počnete da koristite mikofenolat. Pogledajte i dodatne informacije u delu "Upozorenja i mere opreza" i "Trudnoća i dojenje".

### Lek Myfortic ne smete uzimati:

- Ukoliko ste alergični (preosetljivi) na mikofenolnu kiselinu, mikofenolat-natrijum ili mikofenolat-mofetil ili bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- Ukoliko ste žena koja može ostati u drugom stanju, a niste obezbedili negativan rezultat testa na trudnoću pre nego što Vam je lekar propisao ovaj lek, jer mikofenolat uzrokuje malformacije ploda i spontani pobačaj.
- Ukoliko ste trudni ili planirate trudnoću ili mislite da ste možda trudni.
- Ukoliko ne koristite efikasne metode kontracepcije (videti Kontracepciju kod muškaraca i žena). Ukoliko dojite (videti takođe odeljak „Trudnoća i dojenje“).

Ukoliko se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, obavestite Vašeg lekara i nemojte uzimati lek Myfortic.

### Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom pre uzimanja leka Myfortic:

- ukoliko imate, ili ste nekad imali, težak poremećaj u digestivnom traktu, npr. čir na želucu.

- ukoliko imate retki nasledni enzimski deficit hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaze (HGPRT) kao što je *Lesch-Nyhan* sindrom (takođe poznat i kao *Kelley-Seegmiller* sindrom).

### Takođe imajte na umu da:

- lek Myfortic smanjuje stepen zaštite kože od sunca. To povećava rizik za pojavu raka kože. Zbog toga bi trebalo da se ograniči vreme izlaganja sunčevoj svetlosti kao i ultraljubičastoj svetlosti, nošenjem adekvatne zaštitne odeće i čestom primenom losiona sa velikim zaštitnim faktorom. Pitajte svog lekara za savet o zaštiti od sunca.

- ukoliko već imate hepatitis B ili C, lek Myfortic može da poveća rizik od ponovne pojave bolesti. Vaš lekar će analizirati krvne nalaze i proveravati simptome ovih bolesti. Ako osetite neke simptome (žutilo kože i očiju, mučnina, gubitak apetita, taman urin) odmah recite svom lekaru.

- ako dobijete uporan kašalj ili otežano dišete, naročito kada uzimate druge imunosupresive, treba to odmah da kažete svom lekaru.

- lekar će možda hteti da proverí nivo imunoglobulina u Vašoj krvi tokom terapije lekom Myfortic naročito kada se infekcija vraća, posebno ako uzimate i druge imunosupresive, i reći će Vam da li možete da nastavite terapiju lekom Myfortic.
- ukoliko osetite bilo koji simptom infekcije (npr. groznicu, bol u grlu), neočekivanu pojavu modrica i/ili krvarenja treba odmah da obavestite svog lekara.
- Vaš lekar će možda tokom terapije lekom Myfortic želeti da proverí broj belih krvnih zrnaca kako bi razmotrio da li možete da nastavite da uzimate lek Myfortic.
- aktivna supstanca mikofenolna kiselina nije ista kao neki drugi lek koji slično zvuči, kao na primer mikofenolat mofetil. Ne smete sami menjati terapiju nekim drugim lekom, osim ako Vam to Vaš lekar nije rekao.
- upotreba leka Myfortic u trudnoći može naškoditi plodu (videti takođe odeljak „Trudnoća i dojenje“) i povećati rizik od gubitka trudnoće (spontani pobačaj).

### **Drugi lekovi i Myfortic**

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali, ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Posebno je važno da obavestite svog lekara ukoliko uzimate bilo koji od ovih lekova:

- druge imunosupresivne lekove, kao što su azatioprin ili takrolimus
- lekove za terapiju viška holesterola u krvi kao što je holestiramin
- aktivni ugalj koji se koristi za lečenje gastrointestinalnih problema kao što su proliv, nemiran stomak i gasovi
- antacide koji sadrže magnezijum i aluminijum
- lekove za lečenje virusnih infekcija kao što su aciklovir i ganciklovir

Takođe, recite Vašem lekaru ukoliko planirate bilo kakve **vakcinacije**.

Ne smete donirati krv tokom terapije lekom Myfortic i najmanje 6 nedelja nakon završetka terapije. Muškarci ne smeju da doniraju spermiju tokom terapije lekom Myfortic i najmanje 90 dana nakon završetka terapije.

### **Uzimanje leka Myfortic sa hranom i pićima**

Lek Myfortic se može uzeti sa ili bez hrane. Sami odlučite da li ćete uzeti tablete sa ili bez hrane i od tada ih uvek uzimajte u isto vreme svakog dana. Ovo je potrebno da bi se osiguralo apsorbovanje iste količine leka u Vašem organizmu svaki dan.

### **Starije osobe**

Starije osobe (65 godina i stariji) mogu uzimati lek Myfortic bez potrebe za podešavanjem doze u odnosu na uobičajeno propisanu dozu.

### **Deca i adolescenti**

Ne preporučuje se primena leka Myfortic kod dece i adolescenata usled nedovoljno informacija.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da se trudni ili planirate trudnoću, pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta za savet pre uzimanja ovog leka. Vaš lekar će razgovarati sa Vama o rizicima u slučaju trudnoće kao i o alternativnim terapijama koje možete uzeti da sprečite odbacivanje transplatanog organa, ako:

- Planirate trudnoću.
- Vam je izostala ili mislite da Vam je izostala menstruacija, ili ako imate neobično menstrualno krvarenje, ili sumnjate da ste trudni.
- Imate seksualni odnos bez korišćenja efikasne metode kontracepcije.

Ukoliko zatrudnite u toku terapije mikofenolatom, odmah obavestite Vašeg lekara. Međutim, nastavite sa primenom mikofenolata sve do Vaše posete lekaru.

### Trudnoća

Mikofenolat uzrokuje visoku učestalost spontanih pobačaja (50%) kao i teških malformacija ploda (23 – 27%) kod nerođenih beba. Malformacije ploda koje su prijavljene uključuju anomalije uva, oka, lica (rascep usne/nepca), razvoja prstiju, srca, ezofagusa (cevasti organ koji spaja ždrelo sa želucem), bubrega i nervnog sistema (na primer spina bifida (stanje u kom kosti kičme nisu adekvatno razvijene)). Vaša beba može imati jednu ili više ovih malformacija.

Ako ste žena koja može ostati u drugom stanju, morate obezbediti negativan rezultat testa na trudnoću i morate se pridržavati saveta Vašeg lekara vezanih za kontracepciju. Vaš lekar Vam može tražiti da uradite više od jednog testa na trudnoću da bi bio siguran da niste trudni pre započinjanja terapije.

### Dojenje

Nemojte uzimati lek Myfortic ako dojite. Ovo je zbog toga što male količine ovog leka mogu preći u majčino mleko.

### **Kontracepcija kod žena koje koriste lek Myfortic**

Ukoliko ste žena koja može ostati u drugom stanju morate uvek da koristite efikasan oblik kontracepcije sa lekom Myfortic. Ovo podrazumeva:

- Pre nego što započnete terapiju lekom Myfortic
- Tokom cele terapije lekom Myfortic
- 6 nedelja nakon završetka primene leka Myfortic.

Razgovarajte sa Vašim lekarom o najpogodnijoj kontracepciji za Vas. Ovo će zavisi od Vaše individualne situacije. Savetuje se primena 2 oblika kontracepcija, kako bi se smanjio rizik od neželjene trudnoće. Kontaktirajte Vašeg lekara što je pre moguće, ako mislite da Vaša kontracepcija nije bila efikasna ili ako ste zaboravili da uzmete kontraceptivnu pilulu.

Vi ste žena koja ne može ostati u drugom stanju ako se bilo šta od dole navedenog odnosi na Vas:

- Ušli ste u post-menopauzu, drugim rečima, imate najmanje 50 godina i Vaša poslednja menstruacija je bila pre više od godinu dana (ukoliko su Vaše menstruacije prestale zbog terapije kancera, onda i dalje postoji šansa da možete ostati u drugom stanju)
- Hirurški su Vam odstranjeni jajovodi i oba jajnika
- Hirurški Vam je odstranjena materica (histerektomija)
- Vaši jajnici su nefunkcionalni (prerana insuficijencija jajnika, koja je potvrđena od strane ginekologa)
- Rođeni ste sa jednim od sledećih retkih stanja zbog kojih je nemoguće da ostanete u drugom stanju: XY genotip, Turnerov sindrom ili ageneza maternice
- Ako se radi o devojčici ili devojci koja još nije dobila prvu menstruaciju.

### **Kontracepcija kod muškaraca koji koriste lek Myfortic**

Dostupni dokazi ne ukazuju na povećani rizik od defekata novorođenčeta ili pobačaja kada otac uzima mikofenolat. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Kao mera predostrožnosti, savetuje se da Vi i Vaša partnerka koristite kontracepciju koja je pouzdana, tokom lečenja i još 90 dana nakon prestanka uzimanja leka Myfortic. Ukoliko planirate da imate dete, razgovarajte sa Vašim lekarom o potencijalnim rizicima.

### **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Lek Myfortic ne utiče na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

### **Lek Myfortic sadrži laktozu**

Lek Myfortic sadrži laktozu. U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

### **3. Kako se uzima lek Myfortic**

Uvek uzimajte lek Myfortic tačno onako kako Vam je to Vaš lekar rekao. Lek Myfortic Vam može propisati samo lekar koji ima iskustva u lečenju pacijenata koji su imali transplantaciju. Ukoliko niste sigurni, proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

#### **Koliko leka da uzimate**

Preporučena dnevna doza je 1440 mg (8 tableta leka Myfortic od 180 mg ili 4 tablete leka Myfortic od 360 mg), uzeto u 2 podeljene doze od po 720 mg svaka (4 tablete leka Myfortic od 180 mg ili 2 tablete leka Myfortic od 360 mg). Uzmite Vaše tablete ujutru i uveče.

Prva doza od 720 mg uzima se u toku prva 72 sata posle transplantacije, tj. presađivanja.

#### **Ukoliko imate ozbiljne probleme sa bubrežima**

Vaša dnevna doza ne sme da bude veća od 1440 mg (8 tableta leka Myfortic od 180 mg ili 4 tablete leka Myfortic od 360 mg).

#### **Kada i kako da uzmete lek Myfortic**

Progutajte cele tablete uz čašu vode.

Nemojte da ih lomite niti drobite.

Nemojte uzeti nijednu tabletu koja je oštećena ili prelomljena.

Terapija će trajati onoliko dugo koliko Vam je potrebna imunosupresija za sprečavanje odbacivanja presađenog organa.

#### **Ako ste uzeli više leka Myfortic nego što treba**

Ukoliko ste slučajno uzeli više leka Myfortic nego što je trebalo, ili ukoliko je neko drugi uzeo Vaše tablete, odmah razgovarajte sa svojim lekarom ili idite odmah u najbližu bolnicu. Možda će Vam biti potrebna medicinska pomoć. Tablete ponesite sa sobom i pokažite ih Vašem lekaru ili bolničkom osoblju. Ako ste potrošili sve tablete, ponesite sa sobom prazno pakovanje.

#### **Ako ste zaboravili da uzmete lek Myfortic**

Ukoliko ste zaboravili da uzmete dozu leka Myfortic, uzmite je čim se setite, osim ukoliko nije uskoro vreme za narednu dozu. Zatim nastavite sa uzimanjem naredne doze u uobičajeno vreme. Pitajte svog lekara za savet. Ne uzimajte duplu dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

#### **Ako naglo prestanete da uzimate lek Myfortic**

Nemojte prekidati terapiju, osim ako Vam to nije rekao Vaš lekar. Prekid terapije sa tabletama leka Myfortic može povećati rizik od odbacivanja transplantiranog, tj. presađenog organa.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, pitajte Vašeg lekara ili farmaceuta.

### **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek. Stariji pacijenti mogu imati više neželjenih dejstava, s obzirom na smanjen imunološki odgovor.

Imunosupresivi, uključujući i lek Myfortic, smanjuju odbrambene mehanizme Vašeg organizma, kako bi sprečili odbacivanje transplantiranog organa. Stoga, Vaš organizam neće biti toliko efikasan u borbi protiv infekcija, kao što je to uobičajeno i bio. Dakle, ukoliko uzimate lek Myfortic, možda ćete biti osetljiviji na infekcije nego inače, kao što su infekcije mozga, kože, usta, stomadne i crevne infekcije, infekcije pluća i urinarnog trakta.

Vaš lekar će obaviti redovne analize krvi da bi pratio promene u broju krvnih ćelija ili u nivou bilo koje supstance koja se nalazi u krvi, npr. šećer, masnoća i holesterol.

#### **Neka dejstva mogu biti ozbiljna:**

- znaci infekcije kao što su: groznica (povišena telesna temperatura), drhtavica, znojenje, osećaj umora, pospanost ili nedostatak snage.  
Ukoliko uzimate lek Myfortic možete postati podložniji virusnim, bakterijskim i gljivičnim infekcijama nego inače. Ove infekcije mogu uticati na različite delove Vašeg tela, najčešće na bubrege, mokraćnu bešiku, gornje i donje disajne puteve.
- povraćanje krvi, crna ili krvava stolica, čir želuca ili creva.
- oticanje žlezda, pojava nove kožne izrasline ili povećanje postojeće kožne izrasline, ili promene na postojećem mladežu. Kao što se može desiti pacijentima na imunosupresivnoj terapiji, kod malog broja pacijenata na leku Myfortic došlo je do pojave malignog tumora kože i limfnih čvorova.

Ukoliko osetite bilo šta od gore navedenog, nakon uzimanja leka Myfortic, odmah recite svom lekaru.

#### **Druga neželjena dejstva mogu biti:**

**Veoma česta** (*mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek*):

- nizak nivo belih krvnih ćelija
- nizak nivo kalcijuma u krvi (hipokalcemija)
- nizak nivo kalijuma u krvi (hipokalemija)
- visok nivo mokraćne kiseline u krvi (hiperurikemija)
- visok krvni pritisak (hipertenzija)
- uznemirenost
- proliv
- bol u zglobovima (artralgija)

**Česta** (*mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenta koji uzimaju lek*):

- nizak nivo crvenih krvnih ćelija, što može rezultovati umorom, gubitkom daha i bledim izgledom (anemija)
- nizak nivo krvnih pločica koji može dovesti do neočekivanih krvarenja i modrica (trombocitopenija)
- visok nivo kalijuma u krvi (hiperkalemija)
- nizak nivo magnezijuma u krvi (hipomagnezemija)
- vrtoglavica
- glavobolja
- kašalj
- nizak krvni pritisak (hipotenzija)
- otežano disanje (dispnea)
- bol u želucu ili stomaku, upala sluznice želuca, nadutost u stomaku, otežano pražnjenje creva, poremećaj varenja, gasovi, retka stolica, mučnina, povraćanje
- umor, groznica (povišena telesna temperatura)
- poremećaj rezultata testova funkcije jetre ili bubrega
- respiratorne infekcije
- akne
- slabost (astenija)
- bol u mišićima (mialgija)
- otok ruku, članaka ili stopala (periferni edemi)

- svrab

**Povremena** (*mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek*):

- ubrzan srčani rad (tahikardija) ili nepravilni otkucaji srca (ventrikularne ekstrasistole), nakupljanje tečnosti u plućima (edem pluća)
- izraslina nalik na cistu ispunjena tečnošću (limfa) (limfokela)
- drhtavica, poremećaj spavanja
- crvenilo i oticanje očiju (konjuktivitis), zamućen vid
- šištanje pri disanju
- podrigivanje, loš zadah, začepljenje creva, ulceracija usne, gorušica, promena boje jezike, suva usta, upala desni, upala pankreasa koja dovodi do jakog bola u gornjem delu trbuha (pankreatitis) začepljenje pljuvačnih žlezdi, upala trbušne maramice (peritonitis)
- infekcija kostiju, krvi i kože
- krv u urinu, oštećenje bubrega, bol i teškoće pri izmokranju
- opadanje kose, modrice po koži
- zapaljenje zglobova (artritis), bol u leđima, grčevi u mišićima
- gubitak apetita, povećan nivo masti (hiperlipidemija), šećera (dijabetes), holesterola (hiperholesterolemija) ili smanjen nivo fosfata u krvi (hipofosfatemija)
- znaci gripa (kao što su umor, drhtavica, bol u grlu, bol u zglobovima ili mišićima), oticanje zglobova i stopala, bol, ukočenost, osećaj žeđi ili slabosti
- čudni snovi, lažna uverenja (deluzije)
- nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije
- kašalj, otežano disanje, bol pri disanju (mogući znaci intersticijalne plućne bolesti)

**Nepoznata** (*ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka*)

- osip
- groznica, bol u grlu, česte infekcije (mogući simptomi smanjenog broja belih krvnih ćelija u krvi) (agranulocitoza)

### **Ostala neželjena dejstva koja su prijavljena kod upotrebe lekova sličnih leku Myfortic**

Dodatna neželjena dejstva su prijavljena kod upotrebe grupe lekova kojoj pripada i lek Myfortic: upala debelog creva (kolon), upala sluznice želuca izazvana citomegalovirusom, pojava rupe u zidu creva koja dovodi do jakog bola u trbuhu sa mogućim krvarenjem, čir na želucu ili dvanaestopalačnom crevu, nizak nivo specifičnih belih krvnih ćelija ili svih krvnih ćelija, ozbiljne infekcije kao što su zapaljenje srca i srčanih zalistaka, moždane opne i ovojnice kičmene moždine, otežano disanje, kašalj, koji mogu postojati zbog bronhiektazija (stanje u kojima su respiratorni putevi abnormalno široki) i druge manje uobičajene bakterijske infekcije koje najčešće dovode do ozbiljne bolesti pluća (*tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija*). Razgovarajte sa svojim lekarom ako Vam se razvije stalni kašalj ili otežano disanje.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
 Nacionalni centar za farmakovigilancu  
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
 Republika Srbija  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

## 5. Kako čuvati lek Myfortic

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Ne smete koristiti lek Myfortic posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji.

Nemojte upotrebljavati pakovanje leka Myfortic koje je oštećeno ili ima znake nasilnog otvaranja.

Myfortic tablete ne treba gnječiti da bi se očuvao integritet enteričke obloge.

Izbegavati inhalaciju ili direktan kontakt praha sa kožom ili sluznicama, u slučaju da je potrebno mrvljenje Myfortic tableta.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

## 6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

### Šta sadrži lek Myfortic

#### **Myfortic, gastrozistentna tableta od 180 mg:**

sadrži 180 mg mikofenolne kiseline u obliku mikofenolat-natrijuma i sledeće pomoćne supstance:

##### **jezgro:**

skrob, kukruzni;

povidon (K-30);

krospovidon;

laktoza, bezvodna;

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

magnezijum-stearat.

##### **omotač:**

hipromelozaftalat;

titan-dioksid (E171);

gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);

indigotin (indigo karmin), (E 132).

#### **Myfortic, gastrozistentna tableta od 360 mg:**

sadrži 360 mg mikofenolne kiseline u obliku mikofenolat-natrijuma i sledeće pomoćne supstance:

##### **jezgro:**

skrob, kukuruzni;

povidon (K-30);

krospovidon;

laktoza, bezvodna;

silicijum- dioksid, koloidni, bezvodni;

magnezijum-stearat.

##### **omotač:**

hipromelozaftalat;



titan-dioksid(E171);  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);  
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

### **Kako izgleda lek Myfortic i sadržaj pakovanja**

Myfortic gastrorezistentne tablete od 180 mg su okrugle, fasetiranih ivica, svetlozelene boje, filmom obložene tablete koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku "C".

Unutrašnje pakovanje je blister PA/Al/PVC/Al koji sadrži 10 gastrorezistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 12 blistera (ukupno 120 gastrorezistentnih tableta) i Uputstvo za lek.

Myfortic gastrorezistentne tablete od 360 mg su duguljaste, blede narandžastocrvene boje, filmom obložene tablete koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku "CT".

Unutrašnje pakovanje je blister PA/Al/PVC/Al koji sadrži 10 gastrorezistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 12 blistera (ukupno 120 gastrorezistentnih tableta) i Uputstvo za lek.

### **Nosilac dozvole i proizvođač**

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),  
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Novi Beograd, Srbija

NOVARTIS PHARMA STEIN AG,  
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Švajcarska

NOVARTIS PHARMA PRODUKTIONS GMBH,  
Öflinger Str. 44, 79664 Wehr, Nemačka

*Napomena: Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.*

### **Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Jun, 2019.

### **Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno, lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta.

### **Broj i datum dozvole:**

Myfortic, gastrorezistentna tableta 180 mg: 515-01-04181-18-001 od 20.06.2019.

Myfortic, gastrorezistentna tableta 360 mg: 515-01-04182-18-001 od 20.06.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

### **Terapijske indikacije**

Lek Myfortic je indikovano u kombinaciji sa ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja transplantata kod odraslih pacijenata koji su primili alogeni bubrežni transplantat.

### **Doziranje i način primene**

Terapiju lekom Myfortic moraju započeti i sprovoditi adekvatno obučeni lekari specijalisti sa iskustvom u transplantacijama.

### Doziranje

Preporučena doza je 720 mg primenjena dvaput dnevno (dnevna doza 1440 mg). U pogledu sadržaja mikofenolne kiseline (MFK), ova doza mikofenolat natrijuma odgovara 1g mikofenolat mofetila primenjenog dvaput dnevno (dnevna doza 2 g).

Za dodatne informacije o odgovarajućim terapijskim dozama mikofenolat natrijuma i mikofenolat mofetila, videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.2. Sažetka karakteristika leka

Kod *de novo* pacijenata, primenu leka Myfortic treba započeti u roku od 72 sata posle transplantacije.

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Dostupni podaci nisu dovoljni za utvrđivanje bezbednosti i efikasnosti primene leka Myfortic kod dece i adolescenata. Postoje ograničeni farmakokinetički podaci za pedijatrijske pacijente sa presađenim bubregom (videti odeljak Sažetka karakteristika leka).

#### *Starije osobe*

Preporučena doza kod starijih pacijenata je 720 mg dva puta dnevno.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata koji imaju postoperativno odloženu funkciju bubrežnog grafta (videti odeljak Sažetka karakteristika leka).

Pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije  $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) treba pažljivo pratiti i dnevna doza leka Myfortic ne treba da prelazi 1440 mg.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa transplanitiranim bubregom koji imaju teško oštećenje funkcije jetre.

### Lečenje tokom odbacivanja

Odbacivanje bubrežnog transplantata ne dovodi do promena u farmakokinetici mikofenolne kiseline (MFK); nije potrebno smanjivanje doze ili obustava primene leka Myfortic.

### Način primene

Lek Myfortic se može uzimati sa ili bez hrane. Pacijenti mogu izabrati bilo koju opciju ali treba da se pridržavaju izabrane opcije (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

U svrhu očuvanja gastrozistentnog sloja, Myfortic tablete ne treba lomiti. Kada je neophodno lomiti Myfortic tabletu, izbegavajte inhalaciju praha ili direktan kontakt praha sa kožom ili sluzokožom. Ako se ovaj kontakt ipak dogodi, detaljno operite sapunom i vodom; isperite oči sa običnom vodom. Ovo je potrebno zbog teratogenog delovanja mikofenolata.

### **Kontraindikacije**

Lek Myfortic ne treba da koriste pacijenti koji pokazuju preosetljivost na mikofenolat natrijum, mikofenolnu kiselinu ili mikofenolat mofetil ili na bilo koju od pomoćnih supstanci (videti odeljak *Lista pomoćnih supstanci*).

Lek Myfortic ne treba da koriste žene u reproduktivnom periodu koje ne koriste visoko efikasne metode kontracepcije.

Terapiju lekom Myfortic ne treba započeti kod žena u reproduktivnom periodu bez prethodno urađenog testa na trudnoću kako bi se eliminisala nenamerna upotreba u trudnoći (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

Lek Myfortic ne treba koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija za sprečavanje odbacivanja transplantanta (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

Lek Myfortic ne treba davati ženama koje doje (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Pacijenti koji su na imunosupresivnim režimima koji podrazumevaju kombinaciju lekova, uključujući i lek Myfortic, izloženi su povećanom riziku od razvoja limfoma i drugih maligniteta, posebno na koži (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Izgleda da je rizik vezan za intenzitet i trajanje imunosupresije, pre nego za primenu bilo kog specifičnog leka. Kao opšti savet važi da radi smanjenja rizika od nastanka karcinoma kože, treba ograničiti izlaganje sunčevoj svetlosti i UV svetlosti nošenjem zaštitne odeće i korišćenjem krema za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom.

Pacijente koji primaju lek Myfortic treba upozoriti da odmah izveste svoga lekara o bilo kakvim znakovima infekcije, neočekivanim modricama, krvarenjima ili bilo kojim drugim manifestacijama depresije kostne srži.

Pacijenti na terapiji imunosupresivima, uključujući i lek Myfortic, imaju povećan rizik od nastanka oportunističkih infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih i protozoalnih), fatalnih infekcija i sepse (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Među oportunističkim infekcijama su BK virusna nefropatija i JC virusna progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Ove infekcije su često povezane sa visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili fatalnih stanja koje lekari moraju razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kod imunosupresivnih pacijenata sa pogoršanjem renalne funkcije ili neurološkim simptomima.

Postoje izveštaji o hipogamaglobulinemiji povezanoj sa rekurentnim infekcijama koje su se javljale kod pacijenata koji su uzimali lek Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. U nekim od ovih slučajeva, prelazak sa MFK derivata na alternativne imunosupresive, doveo je do vraćanja koncentracija IgG u serumu na normalne vrednosti. Pacijentima na terapiji lekom Myfortic kod kojih se razvije rekurentna infekcija treba izmeriti seumske imunoglobuline. U slučaju stalno prisutne, klinički značajne hipogamaglobulinemije, treba razmotriti odgovarajuću kliničku terapiju uzimajući u obzir potentni citostatski efekat mikofenolne kiseline na T- i B-limfocite.

Postoje izveštaji o bronhiektazijama kod pacijenata koji su uzimali lek Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. U nekim od ovih slučajeva, prelazak sa MFK derivata na druge imunosupresive, doveo je do poboljšanja respiratornih simptoma. Rizik od bronhiektazija može biti povezan sa hipogamaglobulinemijom ili sa direktnim efektom na pluća. Takođe postoje pojedinačni izveštaji o intersticijalnoj plućnoj bolesti (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Preporučuje se da pacijenti koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja, budu ispitani radi dokazivanja postojeće intersticijalne plućne bolesti.

Prijavljivana je reaktivacija hepatitisa B (HBV) ili hepatitisa C (HCV) kod pacijenata na terapiji imunosupresivima, uključujući derivate mikofenolne kiseline (MFK) – lek Myfortic i mikofenolat mofetil (MFM). Preporučuje se praćenje inficiranih pacijenata zbog kliničkih i laboratorijskih znakova HBV ili HCV infekcija.

Slučajevi izolovane aplazije crvene loze (ACL) su prijavljeni kod pacijenata lečenih derivatima mikofenolne kiseline (koji uključuju mikofenolat mofetil i mikofenolat-natrijum) u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. Mehanizam izolovane aplazije crvene loze izazvan derivatima mikofenolne kiseline je nepoznat. Izolovana aplazija crvene loze se može rešiti smanjenjem doze ili obustavom terapije. Prilikom

izmene terapije lekom Myfortic potrebno je sprovesti adekvatan nadzor primalaca transplantata da bi se smanjio rizik od odbacivanja grafta (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Pacijente koji primaju lek Myfortic treba pratiti zbog krvnih poremećaja (npr. neutropenije ili anemije - videti odeljak *Neželjena dejstva*), koji mogu biti vezani za primenu mikofenolne kiseline, lekova koji se primenjuju istovremeno, virusne infekcije, ili neke kombinacije ovih uzroka.

Pacijentima koji uzimaju lek Myfortic treba svake nedelje tokom prvog meseca da se kontroliše kompletna krvna slika, dvaput mesečno tokom drugog i trećeg meseca lečenja, potom jednom mesečno tokom prve godine. U slučaju razvoja krvnih poremećaja (npr. neutropenija sa apsolutnim brojem neutrofila  $< 1,5 \times 10^3$ /mikrolitara ili anemija) može biti potreban privremen ili trajni prekid primene leka Myfortic.

Pacijente treba upozoriti da tokom lečenja mikofenolnom kiselinom, vakcinacije mogu da budu manje efektivne, a primenu živih atenuisanih vakcina treba izbegavati (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Vakcinacija protiv gripa može biti od značaja. Lekari treba da konsultuju nacionalne vodiče u vezi sa vakcinacijom protiv gripa.

Pošto su derivati mikofenolne kiseline dovodeni u vezu sa povećanom incidencom neželjenih efekata na digestivni sistem, uključujući i retke slučajeve ulceracija, krvarenja i perforacija u gastrointestinalnom traktu, lek Myfortic treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa teškom aktivnom bolešću digestivnog sistema.

Preporučeno je da se lek Myfortic ne primenjuje istovremeno sa azatioprinom jer istovremena primena ova dva leka nije procenjena.

Mikofenolna kiselina (u obliku natrijumove soli) i mikofenolat mofetil se ne smeju bez razloga zamenjivati i izmenjivati zbog svojih različitih farmakokinetičkih profila.

Lek Myfortic se primenjuje u kombinaciji sa kortikosteroidima i ciklosporinom.

Postoji ograničeno iskustvo sa istovremenom primenom indukcionih terapija kao što su anti-T-limfocit globulin ili baziliksimumab. Efikasnost i bezbednost primene leka Myfortic sa drugim imunosupresivnim lekovima (na primer, takrolimus) nije ispitivana.

Lek Myfortic sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze, ne treba da primenjuju ovaj lek.

Istovremena primena leka Myfortic sa lekovima koji utiču na enterohepatičnu cirkulaciju, na primer holestiramin ili aktivni ugalj, može rezultovati u supterijskoj izloženosti mikofenolnoj kiselini i smanjenoj efikasnosti.

Lek Myfortic je inhibitor IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaze). Stoga, treba ga izbegavati kod pacijenata sa retkim naslednim nedostatkom hipoksantin-guanin fosforibozil-transferaze (HGPRT) kao što su *Lesch-Nyhan* i *Kelley-Seegmiller* sindromi.

Terapija lekom Myfortic se ne sme započinjati dok se ne dobije negativan test na trudnoću. Moraju se koristiti efektivne metode kontracepcije pre početka lečenja lekom Myfortic, tokom lečenja i šest nedelja nakon prestanka lečenja (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

#### Teratogeni efekti

Mikofenolat je snažan humani teratogen. Prijavljeni su slučajevi spontanih pobačaja (stopa od 45 do 49%) i kongenitalnih malformacija (procenjena stopa od 23 do 27%) nakon primene mikofenolat mofetila u toku trudnoće. Zbog toga, primena leka Myfortic je kontraindikovana u trudnoći osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija koja bi sprečila odbacivanje transplantata. Pacijentkinje sa reproduktivnim potencijalom treba upozoriti na rizike i da prate preporuke navedene u odeljku *Plodnost, trudnoća i dojenje* (npr. metode kontracepcije, testiranje na trudnoću) pre započinjanja terapije, tokom i nakon terapije lekom Myfortic. Lekari treba da osiguraju da žene koji uzimaju mikofenolat razumeju rizik štetnosti po dete, potrebu delotvorne kontracepcije, i potrebu da odmah kontaktiraju lekara ukoliko postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*)

Zbog robusnosti kliničnih dokaza koji pokazuju visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mikofenolat-mofetil primenjuje tokom trudnoće, potrebno je preduzeti sve mere kako bi se izbegla trudnoća tokom terapije. Stoga, žene u reproduktivnom periodu pre započinjanja terapije lekom Myfortic, tokom terapije i 6 nedelja nakon završetka terapije moraju da koriste najmanje jedan oblik kontracepcije koja je pouzdana (videti odeljak *Kontraindikacije*); osim ako je apstinencija odabrana metoda kontracepcije. Preporučuje se istovremena primena dva međusobno pogodna oblika kontracepcije kako bi se smanjila mogućnost neuspeha kontracepcije i neželjene trudnoće.

Za savete za kontracepciju kod muškaraca videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*.

#### Dodatne mere opreza

Pacijenti ne treba da doniraju krv tokom terapije i najmanje 6 nedelja nakon prestanka terapije mikofenolatom.

Muškarci ne treba da doniraju semenu tečnost tokom terapije i najmanje 90 dana nakon prekida terapije mikofenolatom.

### **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Prijavljene su sledeće interakcije između mikofenolne kiseline i drugih lekova:

#### Aciklovir i ganciklovir

Potencijal za mijelosupresiju kod pacijenata koji su primali lek Myfortic i aciklovir ili ganciklovir nije ispitivan. Povišene koncentracije MPAG (glukuronid mikofenolne kiseline) i aciklovira/ganciklovira u plazmi se mogu očekivati prilikom istovremene primene aciklovira/ganciklovira i leka Myfortic, verovatno kao rezultat kompeticije za tubularnu sekreciju.

Promene u farmakokinetici glukuronida mikofenolne kiseline su verovatno bez kliničkog značaja kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. U slučaju oštećenja funkcije bubrega, moguće je povećanje koncentracije u plazmi i glukuronida mikofenolne kiseline i aciklovira/ganciklovira; treba se pridržavati preporuka za doziranje aciklovira/ganciklovira i takve pacijente treba pažljivo pratiti.

#### Gastroprotektivni lekovi:

*Antacidi koji sadrže magnezijum i aluminijum:*

Istovremena primena leka Myfortic i pojedinačne doze antacida koji sadrže magnezijum i aluminijum rezultuje sa smanjenjem PIK-a za 37% mikofenolne kiseline i smanjenjem maksimalne koncentracije mikofenolne kiseline za 25%. Antacidi koji sadrže magnezijum i aluminijum mogu se primenjivati povremeno za lečenje povremenih dispepsija. Međutim, hronična svakodnevna primena antacida koji sadrže magnezijum i aluminijum sa lekom Myfortic se ne preporučuje zbog moguće smanjene izloženosti mikofenolnoj kiselini i smanjenja efikasnosti.

*Inhibitori protonске pumpe:*

Kod zdravih dobrovoljaca, nije uočena promena u farmakokinetici mikofenolne kiseline nakon istovremene primene leka Myfortic i pantoprazola primenjenog u dozi od 40 mg dva puta dnevno tokom četiri prethodna dana. Nema dostupnih podataka za ostale inhibitore protonске pumpe primenjenih u visokim dozama.

#### Oralni kontraceptivi

Studije interakcije između mofetilmikofenolata i oralnih kontraceptiva pokazuju da nema interakcije. S obzirom na metabolički profil mikofenolne kiseline, ne očekuju se interakcije leka Myfortic i oralnih kontraceptiva.

#### Holestiramin i lekovi koji utiču na enterohepatičku cirkulaciju

Treba biti oprezan prilikom istovremene primene holestiramina ili lekova koji utiču na enterohepatičku cirkulaciju, na primer sekvstrata žučne kiseline ili oralnog aktivnog uglja, zbog njihovog potencijala da smanje izloženost mikofenolnoj kiselini i umanje efikasnost leka Myfortic.

## Ciklosporin

Kad je interakcija proučavana kod stabilnih pacijenata sa bubrežnim transplantatom, na farmakokinetiku ciklosporina nije uticala koncentracija leka Myfortic u stanju ravnoteže. Poznato je da ciklosporin smanjuje izloženost mikofenolnoj kiselini kada se istovremeno primenjuje sa mikofenolat mofetilom. Kada se primenjuje sa lekom Myfortic, ciklosporin može da smanji koncentraciju mikofenolne kiseline (za približno 20%, izvedeno iz podataka sa mikofenolat mofetilom), ali precizan obim ovog smanjenja nije poznat jer takve interakcije nisu ispitivane. Međutim, kako su sprovedene studije efikasnosti u kombinaciji sa ciklosporinom, ova interakcija ne dovodi do promene preporuka za doziranje leka Myfortic. U slučaju prekida ili obustavljanja primene ciklosporina, doziranje leka Myfortic treba ponovo proceniti u odnosu na imunosupresivni režim.

## Takrolimus

U ukrštenoj studiji sa kalcineurinom kod stabilnih pacijenata sa bubrežnim transplantatom, određivana je farmakokinetika leka Myfortic u ravnotežnom stanju tokom terapije lekom Neoral i takrolimusom. Srednja PIK za mikofenolnu kiselinu bila je 19% viša (90% CI: -3, +47), dok je srednja PIK glukouronida mikofenolne kiseline bila za oko 30% niža (90% CI: 16, 42) kod lečenja takrolimusom u poređenju sa lečenjem lekom Neoral. Dodatno, intraindividualna varijabilnost PIK mikofenolne kiseline među ispitanicima se udvostručila prelaskom sa primene leka Neoral na takrolimus. Kliničari treba da primete ovo povećanje PIK mikofenolne kiseline i intraindividualne varijabilnosti, a podešavanje doziranja leka Myfortic treba da se odredi prema kliničkoj slici.

Potrebno je vršiti pažljivo kliničko praćenje kada se planira prelazak sa jednog inhibitora kalcineurina na drugi.

## Žive atenuisane vakcine:

Žive vakcine se ne smeju davati pacijentima sa poremećenim imunim odgovorom. Odgovor antitela na druge vakcine može biti umanjen.

## **Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene u reproduktivnom dobu

Mora se izbeći trudnoća tokom uzimanja mikofenolata. Stoga, žene sa reproduktivnim potencijalom moraju koristiti najmanje jedan oblik kontracepcije koji je pouzdan (videti odeljak *Kontraindikacije*) pre početka, tokom i još šest nedelja nakon terapije lekom Myfortic; osim ukoliko je apstinencija odabrani metod kontracepcije. Preporučuje se istovremena primena dva komplementarna oblika kontracepcije.

### Trudnoća

Lek Myfortic je kontraindikovan u trudnoći osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija koja bi sprečila odbacivanje transplantata.

Terapiju ne treba započinjati bez potvrde negativnog rezultata testa na trudnoću kako bi se isključila nenamerna upotreba u trudnoći.

Pacijentkinje sa reproduktivnim potencijalom, na početku terapije, treba upozoriti na povećan rizik od gubitka trudnoće i kongenitalnih malformacija, i savetovati prevenciju i planiranje trudnoće.

Pre započinjanja terapije lekom Myfortic, žene u reproduktivnom periodu treba da imaju 2 negativna testa na trudnoću, dobijena iz uzoraka iz seruma ili urina sa osetljivošću testa od najmanje 25 mIU/mL kako bi se isključila nenamerna izloženost embriona mikofenolatu. Preporučuje se da drugi test treba uraditi 8 – 10 dana nakon prvog testa. U slučaju transplantata dobijenih od donora koji su preminuli, ukoliko nije moguće sprovesti dva testiranja u razmaku od 8 do 10 dana pre započinjanja terapije (zbog vremena dostupnosti organa za transplantaciju), test na trudnoću se mora izvesti neposredno pre započinjanja terapije i naredno testiranje izvršiti nakon 8-10 dana. Testove na trudnoću treba ponoviti kada je klinički potrebno (npr. nakon

bilo kog prijavljenog propusta u primeni kontracepcije). Rezultate svih testova na trudnoću treba diskutovati sa pacijentom. Ukoliko dođe do trudnoće, pacijentima se savetuje da se odmah obrate svom lekaru.

Mikofenolat je snažan humani teratogen, sa povećanim rizikom od spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija u slučaju izlaganja tokom trudnoće:

- Spontani pobačaji su prijavljeni kod 45 do 49 % trudnica koje su bile izložene delovanju mikofenolat mofetilu, u poređenju sa prijavljenom incidencom između 12 i 33 % kod pacijentkinja sa transplantiranim organima koje su na terapiji drugim imunosupresivima, a ne mikofenolat mofetilom.
- Na osnovu literaturnih podataka, kod 23 – 27 % slučajeva došlo je do malformacija kod živorođenih beba kod žena koje su tokom trudnoće bile izložene delovanju mikofenolat mofetilu (u poređenju sa 2 do 3 % živorođenih beba u ukupnoj populaciji i približno 4 do 5 % živorođenih beba kod pacijentkinja sa transplantiranim organima koje su na terapiji drugim imunosupresivima a ne mikofenolat mofetilom).

Kongenitalne malformacije, uključujući prijavljene slučajeve multiplih malformacija, su praćene kod dece pacijenata koji su koristili lek Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima tokom trudnoće. Najčešće su bile prijavljene sledeće malformacije:

- Poremećaji na nivou uha (npr. nepravilno formirano ili potpuno odsustvo spoljnog uha), atrezija spoljnog ušnog kanala (srednje uho);
- Facijalne malformacije kao što su rascep usne, rascep nepca, mikrognacija i hipertelorizam orbita;
- Poremećaji na nivou oka (npr. *coloboma*);
- Kongenitalna srčana bolest kao što su atrijalni i ventrikularni septalni defekti;
- Malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- Traheo-ezofagealne malformacije (npr. atrezija ezofagusa);
- Malformacije nervnog sistema kao što je spina bifida;
- Bubrežne abnormalnosti.

Dodatno, prijavljeni su izolovani slučajevi sledećih malformacija:

- Mikroftalmija;
- Kongenitalna cista horoidnog pleksusa;
- Ageneza septum pellucidum-a;
- Ageneza olfaktornog nerva.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak Sažetka karakteristika leka).

## **Muškarci**

Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećani rizik od defekata ili pobačaja koji prate izloženost oca mikofenolat-mofetilom.

Mikofenolna kiselina je snažan teratogen. Nije poznato da li je mikofenolna prisutna u semenoj tečnosti. Proračuni koji se zasnivaju na podacima dobijenim kod životinja pokazuju da maksimalna količina mikofenolne kiseline koja bi se potencijalno prenosila kod žene je toliko niska da je mala verovatnoća da bi to imalo efekta. Za mikofenolat je pokazano da je u maloj meri genotoksičan u ispitivanjima na životinjama u koncentracijama koje prevazilaze terapijsku izloženost ljudi, tako da se ne može u potpunosti isključiti rizik od genotoksičnog efekta na spermatozoide.

Stoga se preporučuju sledeće mere predostrožnosti: seksualno aktivne muške pacijente ili njihove partnerke treba savetovati da koriste pouzdani oblik kontracepcije za vreme lečenja muškog pacijenta i još najmanje 90 dana nakon prestanka primene mikofenolata. Muški pacijenti sa reproduktivnim potencijalom treba da budu svesni potencijalnog rizika u slučaju da postanu očevi i potrebno je da o tome razgovaraju sa kvalifikovanim zdravstvenim stručnjakom.

## Dojenje

Mikofenolna kiselina se izlučuje u mleko ženki pacova. Nije utvrđeno da li se lek Myfortic izlučuje u humano mleko. Zbog mogućih ozbiljnih štetnih posledica mikofenolne kiseline kod odojčadi, lek Myfortic je kontraindikovano kod žena koje doje (videti odeljak *Kontraindikacije*).

## Plodnost

Posebne studije koje bi procenile uticaj leka Myfortic na plodnost ljudi nisu sprovedene. U studiji plodnosti mušjaka i ženki pacova, nisu primećeni efekti do doza od 40 mg/kg, odnosno 20 mg/kg (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka).

## **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu rađene studije o efektima na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Mehanizam delovanja i farmakodinamski profil, kao i opisane neželjene reakcije ukazuju na to da takvi efekti nisu verovatni.

## **Neželjena dejstva**

Sledeća neželjena dejstva obuhvataju neželjene reakcije na lek iz kliničkih studija.

### Maligniteti

Pacijenti koji primaju imunosupresivne režime koji uključuju kombinacije lekova, uključujući mikofenolnu kiselinu, izloženi su povećanom riziku od razvoja limfoma i drugih maligniteta, naročito kože (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Limfoproliferativna bolest ili limfom su se razvili kod 2 *de novo* (0,9%) pacijenata i kod 2 pacijenta na terapiji održavanja (1,3%), koji su primali lek Myfortic do jedne godine. Nemelanomski karcinomi kože javili su se kod 0,9% *de novo* i 1,8% pacijenata na terapiji održavanja koji su primali lek Myfortic do jedne godine; ostali tipovi maligniteta javili su se kod 0,5% *de novo* i 0,6% pacijenata na terapiji održavanja.

### Oportunističke infekcije

Svi pacijenti sa transplantom izloženi su povećanom riziku od oportunističkih infekcija; rizik se povećavao sa ukupnim imunosupresivnim opterećenjem (videti odeljak 4.4). Najčešće oportunističke infekcije kod *de novo* pacijenata sa bubrežnim transplantom koji su primali lek Myfortic sa drugim imunosupresivima u kontrolisanim kliničkim studijama sa pacijentima sa bubrežnim transplantom praćenim godinu dana bile su citomegalo virus (CMV), kandidijaza i herpes simpleks. CMV infekcije (serologija, viremija ili bolest) su prijavljene kod 21,6% *de novo* i 1,9% pacijenata sa bubrežnim transplantom na terapiji održavanja.

### Stariji pacijenti

Stariji pacijenti uopšteno imaju veći rizik od neželjenih reakcija na lek zbog imunosupresije.

### Ostale neželjene reakcije na lek

Tabela 1, u nastavku, sadrži neželjene reakcije za koje se smatra da su moguće ili verovatno povezane sa primenom leka Myfortic, a koje su zabeležene u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa transplantiranim bubregom, gde je lek Myfortic primenjivan u dozi od 1440 mg/dan tokom 12 meseci zajedno sa ciklosporin mikroemulzijom i kortikosteroidima. Sastavljena je prema sistemima organa u skladu sa MedDRA klasifikacijom.

Neželjene reakcije su razvrstane prema sledećim kategorijama:

Veoma česte (≥1/10)

Česte (≥ 1/100 do < 1/10)

Povremene (≥ 1/1000 do < 1/100)

Retke (≥1/10 000 do <1/1000)



Veoma retke ( $\geq 1/10\ 000$ )

**Tabela 1**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Veoma česte	Virusne, bakterijske i gljivične infekcije
Česte	Infekcije gornjeg respiratornog trakta, pneumonija
Povremene	Infekcija rane, sepsa*, osteomijelitis*
<b>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>	
Povremene	Papilom kože*, bazocelularni karcinom*, Kapošijev sarkom*, limfoproliferativni poremećaj, karcinom skvamoznih ćelija*
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Veoma česte	Leukopenija
Česte	Anemija, trombocitopenija
Povremene	Limfopenija*, neutropenija*, limfadenopatija*
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	
Veoma česte	Hipokalcemija, hipokalemija, hiperurikemija
Česte	Hiperkalemija, hipomagnezijemija
Povremene	Anoreksija, hiperlipidemija, dijabetes melitus*, hiperholesterolemija*, hipofosfatemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Veoma česte	Anksioznost
Povremene	Abnormalni snovi*, iskrivljena percepcija stvarnosti*, nesаница*
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Česte	Vrtoglavica, glavobolja
Povremene	Tremor
<b>Poremećaji oka</b>	
Povremene	Konjuktivitis*, zamagljen vid*
<b>Kardiološki poremećaji</b>	
Povremene	Tahikardija, ventrikularne ekstrasistole
<b>Vaskularni poremećaji</b>	
Veoma česte	Hipertenzija
Česte	Hipotenzija

Povremene	Limfocele*
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
Česte	Kašalj, dispneja
Povremene	Intersticijalna plućna bolest, plućna kongestija*, šištanje*, plućni edem*
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	
Veoma česte	Dijareja
Česte	Abdominalna distenzija, abdominalni bol, konstipacija, dispepsija, flatulencija, gastritis, mučnina, povraćanje
Povremene	Abdominalna osetljivost, gastrointestinalna hemoragija, podrigivanje, halitoza*, ileus*, ulceracija usne*, ezofagitis*, subileus*, promena boje jezika*, suva usta*, gastroezofagealna refluksna bolest*, hiperplazija gingiva*, pankreatitis, opstrukcija izvodnog kanala parotidne žlezde*, peptički ulkus, peritonitis*
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	
Česte	Abnormalni funkcionalni testovi jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Česte	Akne, pruritus
Povremene	Alopecija
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Veoma česte	Artralgija
Česte	Mialgija
Povremene	Artritis*, bol u leđima*, mišićni grčevi
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	
Česte	Povećanje kreatinina u krvi
Povremene	Hematurija*, nekroza bubrežnih tubula*, suženje uretre
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	
Povremene	Impotencija*
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	
Česte	Astenija, zamor, periferni edemi, pireksija
Povremene	Bolest slična gripu, edem donjih udova*, bol, ukrućenost*, žeđ*, slabost*
<b>Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
Povremene	Kontuzija*

\* događaj prijavljen samo kod jednog pacijenta (od 372).

Napomena: pacijenti sa presađenim bubregom lečeni su sa 1440 mg leka Myfortic dnevno u trajanju do jedne godine. Sličan profil je viđen kod pacijenata *de novo* i kod pacijenata na terapiji održavanja, mada je incidenca neželjenih reakcija težila da bude niža kod pacijenata na održavanju.

Osip i agranulocitoza su identifikovani kao neželjena reakcija na lek na osnovu postmarketinškog iskustva.

Sledeće neželjene reakcije pripisuju se jedinjenjima mikofenolne kiseline kao efekat klase:

#### Infekcije i infestacije:

Teške, po život opasne infekcije, uključujući meningitis, infektivni endokarditis, tuberkulozu i atipičnu mikobakterijsku infekciju. Kod pacijenata lečenih imunosupresivima, uključujući i lek Myfortic zabeleženi su slučajevi nefropatije povezane sa BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane sa JC virusom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

#### Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Neutropenija, pancitopenija.

Slučajevi izolovane aplazije crvene loze (PRCA) su prijavljeni kod pacijenata koji su lečeni derivatima mikofenolne kiseline (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

#### Poremećaji imunskog sistema:

Hipogamaglobulinemija je prijavljivana kod pacijenata koji su uzimali lek Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima.

#### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Postoje pojedinačni izveštaji o intersticijalnoj plućnoj bolesti kod pacijenata na terapiji lekom Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. Takođe postoje izveštaji o bronhiektazijama u kombinaciji sa drugim imunosupresivima.

Primećeni su izolovani slučajevi abnormalne morfologije neutrofila, uključujući i stečenu *Pelger-Huet* anomaliju, kod pacijenata lečenih derivatima mikofenolne kiseline. Ove promene nisu povezane sa oštećenom funkcijom neutrofila. Ove promene mogu da ukažu na „pomeranje ulevo“ u sazrevanju neutrofila u hematološkim testovima, što se može pogrešno protumačiti kao znak infekcije kod imunosuprimiranih pacijenata, kao što su oni koji primenjuju lek Myfortic.

#### Gastrointestinalni poremećaji:

Kolitis, CMV gastritis, perforacija creva, gastrični ulkusi, duodenalni ulkusi.

#### Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja

Prijavljivani su slučajevi spontanih pobačaja kod pacijentkinja koje su bile izložene delovanju mikofenolata, uglavnom u prvom trimestru trudnoće (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

#### Kongenitalni poremećaji

Kongenitalne malformacije su praćene i posmatrane kod dece čiji su roditelji bili izloženi delovanju mikofenolata u kombinaciji sa drugim imunosupresivima (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

### **Predoziranje**

Prijavljeni su slučajevi namernog i slučajnog predoziranja lekom Myfortic, ali nisu svi pacijenti imali, sa time povezane, neželjene događaje.

U onim slučajevima predoziranja gde su prijavljeni neželjeni događaji, ti događaji su spadali u poznati bezbednosni profil klase (uglavnom krvne diskrazije, sepsa.) (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Neželjena dejstva*).

Mada se može primeniti dijaliza za uklanjanje neaktivnog metabolita glukouronida mikofenolne kiseline, ne može se očekivati da će ona ukloniti klinički značajne količine aktivnog oblika mikofenolne kiseline. To je velikim delom usled vrlo visokog vezivanja mikofenolne kiseline za proteine plazme od 97%. Uticajem enterohepatične cirkulacije na mikofenolnu kiselinu, sekvestranti žučne kiseline, poput holestiramina, mogu da umanje sistemsko izlaganje mikofenolne kiseline.

### **Lista pomoćnih supstanci**

#### **Myfortic, gastrozistentna tableta od 180 mg:**

##### **jezgro:**

skrob, kukruzni;  
povidon (K-30);  
krospovidon;  
laktoza, bezvodna;  
silicijum- dioksid, koloidni, bezvodni;  
magnezijum-stearat.

##### **omotač:**

hipromelozaftalat;  
titan-dioksid (E171);  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);  
indigotin (indigo karmin), (E 132).

#### **Myfortic, gastrozistentna tableta od 360 mg:**

##### **jezgro:**

skrob, kukuruzni;  
povidon (K-30);  
krospovidon;  
laktoza, bezvodna;  
silicijum- dioksid, koloidni, bezvodni;  
magnezijum-stearat.

##### **omotač:**

hipromelozaftalat;  
titan-dioksid(E171);  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);  
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

### **Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **Rok upotrebe**

3 godine.

## **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Čuvati van vidokruga i domašaja dece.

Myfortic tablete ne treba gnječiti da bi se očuvao integritet enteričke obloge (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Mikofenolat-natrijum je pokazao teratogene efekte na pacove i kuniće (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Izbegavati inhalaciju ili direktan kontakt praha sa kožom ili sluznicama, u slučaju da je potrebno mrvljenje Myfortic tableta

## **Priroda i sadržaj pakovanja**

Myfortic, gastrorezistentna tableta 180 mg:

Unutrašnje pakovanje je blister PA/Al/PVC/Al koji sadrži 10 gastrorezistentnih tableta

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 12 blistera (ukupno 120 gastrorezistentnih tableta) i Uputstvo za lek.

Myfortic, gastrorezistentna tableta 360 mg:

Unutrašnje pakovanje je blister PA/Al/PVC/Al koji sadrži 10 gastrorezistentnih tableta

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 12 blistera (ukupno 120 gastrorezistentnih tableta) i Uputstvo za lek

## **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.