

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Myfortic[®], 180 mg, gastrozistentne tablete

Myfortic[®], 360 mg, gastrozistentne tablete

INN: mikofenolna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: mikofenolat-natrijum.

Gastrozistentna tableta od 180 mg sadrži 180 mg mikofenolne kiseline u obliku mikofenolat-natrijuma.

Gastrozistentna tableta od 360 mg sadrži 360 mg mikofenolne kiseline u obliku mikofenolat-natrijuma.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Myfortic 180 mg: jedna tableta sadrži 45 mg laktoze, bezvodne.

Myfortic 360 mg: jedna tableta sadrži 90 mg laktoze, bezvodne.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

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

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Myfortic moraju započeti i sprovesti 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 4.4 i 5.2.

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 5.2).

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 5.2).

Pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije $< 25 \text{ mL/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) 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 transplantiranim 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).

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.

4.3. 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 navedenih u odeljku 6.1.

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 4.6).

Lek Myfortic ne treba koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji druga odgovarajuća terapija za sprečavanje odbacivanja transplantanta (videti odeljak 4.6).

Lek Myfortic ne treba davati ženama koje doje (videti odeljak 4.6).

4.4. 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 4.8). 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 obaveste svoga lekara o bilo kakvim znakovima infekcije, neočekivanim modricama, krvarenjima ili bilo kojim drugim manifestacijama depresije koštane srži.

Pacijenti na terapiji imunosupresivima, uključujući i lek Myfortic, imaju povećan rizik od nastanka oportunističkih infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih i protozoalnih), infekcija sa smrtnim ishodom i sepse (videti odeljak 4.8). 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 stanja sa smrtnim ishodom koje lekari moraju razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kod imunosupresivnih pacijenata sa pogoršanjem renalne funkcije ili neurološkim simptomima. Mikofenolna kiselina ima citostatski efekat na B- i T- limfocite, te stoga može doći do povećanja težine bolesti COVID-19, pa je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

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 serumske 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 intersticijskoj plućnoj bolesti (videti odeljak 4.8). Preporučuje se da pacijenti koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja, budu ispitani radi dokazivanja postojeće intersticijske 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 može nestati sa 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 4.8).

Pacijente koji primaju lek Myfortic treba pratiti zbog krvnih poremećaja (npr. neutropenije ili anemije - videti odeljak 4.8), 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 4.5).

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 događaja u digestivnom sistemu, 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 ili 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) nisu ispitivane.

Istovremena primena leka Myfortic sa lekovima koji utiču na enterohepatičku cirkulaciju, na primerolestiramin ili aktivni ugalj, može dovesti do supertapijske sistemske izloženosti mikofenolnoj kiselini i smanjene 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 tokom šest nedelja nakon prestanka lečenja (videti odeljak 4.6).

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 izloženosti mikofenolat mofetilu u toku trudnoće. Zbog toga, primena leka Myfortic je kontraindикована 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 4.6 (npr. metode kontracepcije, testiranje na trudnoću) pre započinjanja terapije, tokom i nakon terapije lekom Myfortic. Lekari treba da osiguraju da žene koje uzimaju mikofenolat razumeju rizik štetnosti po dete, potrebu delotvorne kontracepcije, i potrebu da odmah kontaktiraju lekara ukoliko postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (videti odeljak 4.6)

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 koji je pouzdan (videti odeljak 4.3); osim ako je apstinencija odabrana metoda kontracepcije. Preporučuje se istovremena primena dva međusobno komplementarna oblika kontracepcije kako bi se smanjila mogućnost neuspeha kontracepcije i neplanirane trudnoće.

Za savete za kontracepciju kod muškaraca videti odeljak 4.6.

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.

Lek Myfortic sadrži natrijum.

Ovaj lek sadrži 13 mg natrijuma u jednoj tableti leka od 180 mg, što je ekvivalentno 0,65% od maksimalne dnevne količine od 2 g natrijuma za odrasle koju preporučuje Svetska zdravstvena organizacija.

Ovaj lek sadrži 26 mg natrijuma u jednoj tableti leka od 360 mg, što je ekvivalentno 1,3% od maksimalne dnevne količine od 2 g natrijuma za odrasle koju preporučuje Svetska zdravstvena organizacija.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

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

4.5. 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 ispitanika, 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 vezuju žučne kiseline

Treba biti oprezan prilikom istovremene primene holestiramina ili lekova koji vezuju

žučne kiseline, na primer sekvestranti žučne kiseline ili oralni aktivni ugalj, 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 imunskim odgovorom. Odgovor antitela na druge vakcine može biti umanjen.

4.6. 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 4.3) 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 kontraindikovano 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 mofetila, 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 mofetila (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 u postmarketinškom periodu kod dece pacijenata koji su koristili lek Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima tokom trudnoće. Najčešće su bile prijavljene sledeće malformacije:

- Poremećaji uha (npr. nepravilno formirano ili potpuno odsustvo spoljašnjeg uha), atrezija spoljašnjeg ušnog kanala (srednje uho);
- Facijalne malformacije kao što su rascep usne, rascep nepca, mikrognacija i hipertelorizam orbita;
- Poremećaji oka (npr. *coloboma*);
- Kongenitalna srčana bolest kao što su atrijalni i ventrikularni septalni defekti;
- Malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- Traheo-ezofagusne 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 5.3).

Muškarci

Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećani rizik od malformacija ili pobačaja koji prate izloženost očeva mikofenolat-mofetilu.

Mikofenolna kiselina je snažan teratogen. Nije poznato da li je mikofenolna kiselina prisutna u semenoj tečnosti. Proračuni koji se zasnivaju na podacima dobijenim kod životinja pokazuju da maksimalna količina mikofenolne kiseline koja bi se potencijalno prenosila na 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

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolna kiselina izlučuje u humano mleko. Zbog mogućih ozbiljnih štetnih posledica mikofenolne kiseline kod dojene odojčadi, lek Myfortic je kontraindikovano kod žena koje doje (videti odeljak 4.3).

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Myfortic ima minoran uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. 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 4.4). 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 jednu godinu bile su citomegalovirus (CMV), kandidijaza i herpes simpleks. CMV infekcije (serologija, viremija ili bolest) su bile 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 često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10\ 000$)

Tabela 1

Infekcije i infestacije	
Veoma često	Virusne, bakterijske i gljivične infekcije
Često	Infekcije gornjeg respiratornog trakta, pneumonija

Povremeno	Infekcija rane, sepsa*, osteomijelitis*
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Povremeno	Papilom kože*, bazocelularni karcinom*, Kapošijev sarkom*, limfoproliferativni poremećaj, karcinom skvamoznih ćelija*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često	Leukopenija
Često	Anemija, trombocitopenija
Povremeno	Limfopenija*, neutropenija*, limfadenopatija*
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	Hipokalcemija, hipokalemija, hiperurikemija
Često	Hiperkalemija, hipomagnezijemija
Povremeno	Anoreksija, hiperlipidemija, dijabetes melitus*, hiperholesterolemija*, hipofosfatemija
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma često	Anksioznost
Povremeno	Abnormalni snovi*, poremećena percepcija stvarnosti*, nesanica*
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Vrtoglavica, glavobolja
Povremeno	Tremor
Poremećaji oka	
Povremeno	Konjunktivitis*, zamućen vid*
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	Tahikardija, ventrikularne ekstrasistole
Vaskularni poremećaji	
Veoma često	Hipertenzija
Često	Hipotenzija
Povremeno	Limfocele*
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	
Često	Kašalj, dispneja
Povremeno	Intersticijska plućna bolest, plućna kongestija*, šištanje pri disanju*, plućni edem*
Gastrointestinalni poremećaji	

Veoma često	Dijareja
Često	Abdominalna distenzija, abdominalni bol, konstipacija, dispepsija, flatulencija, gastritis, mučnina, povraćanje
Povremeno	Abdominalna osetljivost, gastrointestinalna hemoragija, podrigivanje, halitoza*, ileus*, ulceracija usne*, ezofagitis*, subileus*, promena boje jezika*, suvoća usta*, gastroezofagusna refluksna bolest*, hiperplazija gingiva*, pankreatitis, opstrukcija izvodnog kanala parotidne žlezde*, peptički ulkus*, peritonitis*
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	Abnormalni funkcionalni testovi jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Akne, pruritus
Povremeno	Alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma često	Artralgija
Često	Mialgija
Povremeno	Artritis*, bol u leđima*, mišićni grčevi
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često	Povećanje koncentracije kreatinina u krvi
Povremeno	Hematurija*, nekroza bubrežnih tubula*, suženje uretre
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno	Impotencija*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	Astenija, zamor, periferni edemi, pireksija
Povremeno	Bolest slična gripu, edem donjih udova*, bol, ukočenost*, žeđ*, slabost*
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Povremeno	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.

Neželjene reakcije zabeležene u periodu nakon stavljanja leka u promet:

Osip i agranulocitoza su identifikovani kao neželjene reakcije na lek na osnovu postmarketinškog iskustva.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Akutni inflamatorni sindrom povezan sa inhibitorima *de novo* sinteze purina sa povremenom učestalošću ispoljavanja, opisan je u postmarketinškom periodu kao paradoksalna proinflamatorna reakcija povezana sa mikofenolatmofetilom i mikofenolnom kiselinom, koji se karakteriše povišenom telesnom temperaturom, artralgijom, artritisom, bolom u mišićima i povišenim zapaljenskim markerima. Izveštaji o slučajevima u literaturi su pokazali brzo poboljšanje stanja nakon obustave primene leka.

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

Infekcije i infestacije:

Ozbiljne, životno ugrožavajuće 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 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Neutropenija, pancitopenija.

Slučajevi izolovane aplazije crvene loze (ACL) su prijavljeni kod pacijenata koji su lečeni derivatima mikofenolne kiseline (videti odeljak 4.4).

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 intersticijskoj 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 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Kongenitalne malformacije su zabeležene u postmarketinškom periodu kod dece pacijenata koji su bili izloženi delovanju mikofenolata u kombinaciji sa drugim imunosupresivima (videti odeljak 4.6).

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

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi namernog ili 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 4.4 i 4.8).

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 enterohepatičke cirkulacije na mikofenolnu kiselinu, sekvestranti žučne kiseline, poput holestiramina, mogu da umanje sistemsko izlaganje mikofenolne kiseline.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivi

ATC šifra: L04AA06

Mikofenolna kiselina je potentni, selektivni, nekompetitivni i reverzibilni inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze, koji inhibira *de novo* puteve za sintezu guanozin nukleotida bez ugradnje u DNK. Zbog toga što je proliferacija T- i B- limfocita presudno zavisna od *de novo* sinteze purina, dok ostali tipovi ćelija mogu da koriste druge puteve, mikofenolna kiselina ima mnogo snažniji citostatski efekat na limfocite nego na druge ćelije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Posle oralne primene, mikofenolat natrijum se ekstenzivno resorbuje. U skladu sa dizajnom tableta i gastrozestentnom oblogom, vreme do maksimalne koncentracije mikofenolne kiseline (T_{max}) bilo je približno 1,5 do 2 sata. Približno 10 % svih jutarnjih farmakokinetičkih profila su pokazali odloženu T_{max} nekad i do nekoliko sati, bez očekivanog uticaja na 24 časovnu/dnevnu izloženost mikofenolnoj kiselini.

Kod pacijenata sa stabilnim bubrežnim transplantom na imunosupresiji baziranoj na ciklosporinu, gastrointestinalna resorpcija mikofenolne kiseline bila je 93%, a apsolutna bioraspoloživost 72%. Farmakokinetika leka Myfortic je dozno proporcionalna i linearna u ispitivanom doznom rasponu od 180 do 2160 mg.

U poređenju sa stanjem natašte, primena pojedinačne doze od 720 mg leka Myfortic sa obrokom bogatim mastima (55 g masti, 1000 kalorija) nije imalo efekta na sistemsku izloženost mikofenolnoj kiselini (PIK), što je najrelevantniji farmakokinetički parametar vezan za efikasnost. Međutim došlo je do smanjenja od 33% u maksimalnoj koncentraciji mikofenolne kiseline (C_{max}). Štaviše, T_{lag} i T_{max} su postizani u proseku 3-5 sati kasnije, sa nekoliko pacijenata koji su imali T_{max} i preko 15h. Uticaj hrane na lek Myfortic može dovesti do preklapanja resorpcije iz jednog intervala doziranja u drugi. Međutim, ovaj uticaj se nije pokazao klinički značajnim.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju ravnoteže za mikofenolnu kiselinu je 50 litara. I mikofenolna kiselina i glukuronid mikofenolne kiseline se visoko vezuju za proteine plazme (97%, odnosno 82%). Koncentracija slobodne mikofenolne kiseline može da se uveća u uslovima smanjenog vezivanja za proteine (uremija, insuficijencija jetre, hipoalbuminemija, istovremena primena lekova sa visokim vezivanjem za proteine). Ovo može kod pacijenata da dovede do povećanog rizika od neželjenih dejstava vezanih za mikofenolnu kiselinu.

Biotransformacija

Mikofenolna kiselina se metaboliše uglavnom preko glukuronil transferaze stvaranjem fenolskog glukuronida mikofenolne kiseline (MPAG). MPAG je dominantni metabolit mikofenolne kiseline i ne ispoljava biološku aktivnost. Kod pacijenata sa stabilnim bubrežnim transplantom sa imunosupresijom zasnovanoj na ciklosporinu, približno 28% oralne doze leka Myfortic se konvertuje u MPAG presistemskim metabolizmom. Poluvreme eliminacije MPAG je duže od mikofenolne kiseline, približno 16 sati, a klirens je 0,45 L/h.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije mikofenolne kiseline je približno 12 sati, a klirens je 8,6 L/h. Mada su u urinu prisutne zanemarljive količine mikofenolne kiseline (<1,0%), veći deo mikofenolne kiseline se izlučuje urinom kao MPAG. MPAG izlučen u žuč je raspoloživ za dekonjugaciju pomoću crevne flore. Mikofenolna kiselina nastala iz ove dekonjugacije se potom može ponovo resorbovati. Približno 6 do 8 sati posle primene leka Myfortic može se izmeriti nivo druge maksimalne koncentracije mikofenolne kiseline, u skladu sa ponovnom resorpcijom dekonjugovane mikofenolne kiseline. Postoji velika varijabilnost u najnižim koncentracijama mikofenolne kiseline koja je svojstvena preparatima mikofenolne kiseline, a visoke jutarnje najniže koncentracije leka ($C_o > 10$ mikrogram/mL) uočene su kod približno 2% pacijenata lečenih lekom Myfortic. Međutim, u svim studijama, PIK u stanju dinamičke ravnoteže (0-12h), koji je indikativan za ukupnu izloženost, pokazao je manju varijabilnost nego onaj koji odgovara najnižoj koncentraciji leka C_{trough} .

Farmakokinetika kod pacijenata sa presađenim bubregom i imunosupresijom baziranoj na ciklosporinu

U tabeli 2 prikazani su srednji farmakokinetički parametri za mikofenolnu kiselinu nakon primene leka Myfortic. U ranom posttransplantacionom periodu, srednja PIK mikofenolne kiseline i srednja C_{max} mikofenolne kiseline bile su približno upola manje od izmerenih vrednosti 6 meseci posle transplantacije.

Tabela 2 Srednji (SD) farmakokinetički parametri za mikofenolnu kiselinu (MFK) nakon oralne primene leka Myfortic kod pacijenata sa presađenim bubregom i imunosupresijom baziranoj na ciklosporinu

Odrasle osobe, hronično, višestruko doziranje, 720 mg dva puta dnevno (Studija ERLB 301) n=48	Doza	T_{max}^* (h)	C_{max} (mikrogram/mL)	PIK 0-12 (mikrogram ×h/mL)
14 dana posle transplantacije	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 meseca posle transplantacije	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 meseci posle transplantacije	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Odrasle osobe, hronično, višestruko doziranje, 720 mg dva puta dnevno	Doza	T_{max}^* (h)	C_{max} (mikrogram/mL)	PIK 0-12 (mikrogram ×h/mL)
18 meseci posle	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)

transplantacije (studija ERLB 302) n=18				
Pedijatrijska 450 mg/m ² pojedinačna doza (Studija ERL 0106) n=16	Doza	T_{max}* (h)	C_{max} (mikrogram/ mL)	PIK 0-∞ (mikrogram ×h/mL)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

*srednje vrednosti

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika mikofenolne kiseline izgleda da je nepromenjena u rasponu od normalne funkcije do odsutnosti funkcije bubrega. Nasuprot tome, izloženost MPAG se povećala sa smanjenjem bubrežne funkcije; izloženost MPAG bila je približno 8 puta veća u stanju anurije. Klirens i mikofenolne kiseline ili MPAG se nije menjao hemodijalizom. Slobodna mikofenolna kiselina se takođe može značajno povećati u uslovima insuficijencije bubrega. Ovo može biti uslovljeno smanjenjem vezivanja mikofenolne kiseline za proteine plazme u prisustvu visoke koncentracije uree u krvi.

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa alkoholnom cirozom, bolest parenhima jetre nije imala uticaja na procese glukuronidacije mikofenolne kiseline u jetri. Uticaj bolesti jetre na ovaj proces verovatno zavisi od konkretne bolesti. Međutim, bolest jetre sa predominantnim oštećenjem žuči, poput primarne bilijarne ciroze, može da pokaže drugačije efekte.

Pedijatrijska populacija i adolescenti

Podaci o primeni leka Myfortic kod dece i adolescenata su ograničeni. U gore navedenoj tabeli 2, srednja (SD) farmakokinetika mikofenolne kiseline prikazana je za pedijatrijske pacijente (uzrasta 5-16 godina) sa stabilnim bubrežnim transplantom i imunosupresijom zasnovanom na ciklosporinu. Srednja PIK mikofenolne kiseline pri dozi od 450 mg/m² bila je slična kao ona izmerena kod odraslih koji su primili 720 mg leka Myfortic. Srednji prividni klirens mikofenolne kiseline bio je približno 6,7 L/h/m².

Pol

Nema klinički značajnih razlika između polova u farmakokinetici leka Myfortic.

Starije osobe

Farmakokinetika kod starijih osoba nije zvanično ispitivana. Izloženost mikofenolne kiseline klinički značajno ne varira u zavisnosti od uzrasta.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Hematopoezni i limfni sistem su bili primarno zahvaćeni sistemi tokom toksikoloških studija sa ponovljenim dozama sprovedenih sa mikofenolat natrijumom kod pacova i miševa. Aplastična, regenerativna anemija je uočena kao toksičnost koja ograničava dozu za glodare izložene mikofenolnoj kiselini. Procena mijelograma je pokazala značajno smanjenje broja eritroidnih ćelija (polihromatski eritroblasti i normoblasti) i dozno zavisno uvećanje slezine i povećanje ekstramedularne hematopoeze. Ovi efekti su se javljali pri nivoima sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti preporučenoj dozi leka Myfortic od 1,44 g/dan kod pacijenata sa bubrežnim transplantatom.

Gastrointestinalni efekti su zapaženi kod pasa pri koncentraciji sistemske izloženosti jednakim ili nižim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama.

Izgleda da je profil nekliničke toksičnosti mikofenolne kiseline (u obliku soli natrijuma) konzistentan sa neželjenim događajima uočenim kod ljudi u kliničkim studijama, koje sada daju značajnije podatke za populaciju pacijenata (videti odeljak 4.8).

Mikofenolna kiselina je u tri genotoksična ispitivanja (*in vitro* ispitivanje mišijeg limfoma, mikronukleusni test kod V79 ćelija kineskog hrčka i na *in vivo* mikronukleusni test koštane srži miša) pokazala potencijal da izazove hromozomske aberacije. Ova dejstva se dovode u vezu sa farmakodinamskim načinom delovanja, tj. inhibicija sinteze nukleotida u osetljivim ćelijama. Ostali *in vitro* testovi za otkrivanje genskih mutacija nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

Mikofenolna kiselina (u vidu soli natrijuma) nije bila tumorogena kod pacova i miševa. Najviša ispitivana doza u studijama karcinogenosti na životinjama rezultovala je približno 0,6-5 puta većom sistemskom izloženošću (PIK i C_{max}) od one zabeležene kod pacijenata sa transplantacijom bubrega pri preporučenoj kliničkoj dozi od 1,44 g/dan.

Mikofenolna kiselina (u vidu soli natrijuma) nema uticaja na plodnost mužjaka i ženki do doza pri kojima je zabeležena opšta toksičnost i embriotoksičnost.

U studiji teratogenosti izvedenoj sa mikofenolom kiselinom (u vidu soli natrijuma) kod pacova, već su kod doze od 1 mg/kg zabeležene malformacije potomstva, uključujući anoftalmiju, egzencefaliju i umbilikusnu herniju. Sistemska izloženost pri ovoj dozi je 0,05 puta veća od kliničke izloženosti pri dozi leka Myfortic od 1,44 g/dan (videti odeljak 4.6).

U studiji pre i postnatalnog razvoja pacova, mikofenolna kiselina (u vidu soli natrijuma) je dovela do zastoja u razvoju (abnormalni pupilarni refleks kod ženki i separacija prepucijuma kod mužjaka) pri najvišim dozama od 3 mg/kg koje su isto izazvale malformacije.

Mikofenolna kiselina (u vidu soli natrijuma) je pokazala fototoksični potencijal u *in vitro* 3T3 NRU analizi fototoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. 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).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. 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.

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.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Myfortic, gastrozistentna tableta 180 mg:

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

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

Myfortic, gastrozistentna tableta 360 mg:

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

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

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

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

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Myfortic, gastrozistentna tableta 180 mg: 000986469 2024.

Myfortic, gastrozistentna tableta 360 mg: 000986702 2024.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Myfortic, gastrozistentna tableta 180 mg: 19.12.2003.

Myfortic, gastrozistentna tableta 360 mg: 19.12.2003.

Datum poslednje obnove dozvole:

Myfortic, gastrozistentna tableta 180 mg: 06.12.2024.

Myfortic, gastrozistentna tableta 360 mg: 06.12.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2024.