

Zagreb, 6. srpnja 2009.

**VAŽNA OBAVIJEST O PROPISIVANJU *myfortic*® (mikofenolna kiselina) filmom obložene želučanootporne tablete**

Poštovani,

U suglasnosti s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske, Novartis Hrvatska d.o.o. Vam želi pružiti najnovije informacije vezane uz sigurnost primjene lijeka *myfortic*® (mikofenolna kiselina) filmom obložene želučanootporne tablete.

**Indikacije:**

*myfortic*® je indiciran za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u odraslih bolesnika koji su primili alogeni bubrežni presadak, a daje se u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima.

**Kontraindikacije:**

*myfortic* je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću na natrijev mikofenolat, mikofenolnu kiselinu ili mofetilmikofenolat, ili na bilo koju pomoćnu tvar

**Važne obavijesti o sigurnosti:**

**UPOZORENJE:** Imunosupresija može dovesti do pojačane prijemčivosti za infekcije i mogućnosti za razvoj limfoma i drugih novotvorevina. *myfortic*® (mikofenolna kiselina) filmom obložene želučanootporne tablete trebaju primjenjivati samo liječnici s iskustvom u imunosupresivnom liječenju i upravljanju bolesnicima s presađenim organom. Bolesnici koji primaju *myfortic*® trebaju se liječiti u ustanovama koje su opremljene i osposobljene odgovarajućim laboratorijem te pomoćnim medicinskim resursima. Liječnik odgovoran za održavanje liječenja treba imati cjelokupnu informaciju za praćenje bolesnika.

Žene generativne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom primjene ovog lijeka. Primjena *myfortica*® tijekom trudnoće povezana je s povećanim rizikom za gubitak trudnoće i kongenitalne malformacije.

- Bolesnici koji primaju imunosupresivno liječenje koje uključuje kombinaciju lijekova, uključujući *myfortic*® kao dio imunosupresivnog liječenja, su u povećanom riziku za razvoj limfoma i drugih zloćudnih tumora, osobito kože.
- Prevelika supresija imunog sustava također može povećati prijemчивost za infekcije, uključujući oportunističke infekcije, smrtonosne infekcije i sepsu
- Prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u bolesnika liječenih mikofenolat mofetilom (MMF), ponekad sa smrtnim ishodom. Najčešće zamijećene kliničke pojave bile su hemipareza, apatija, konfuzija, nedostatak kognitivnih funkcija i ataksija. MMF se metabolizira u MPA (mikofenolna kiselina), djelatni sastojak *myfortica*® i djelatni oblik lijeka. Prijavljeni slučajevi su uglavnom imali čimbenike rizika za PML, uključujući liječenje imunosupresivima te oštećenje imunih funkcija. U bolesnika s imunosupresijom liječnici trebaju pri diferencijalnoj dijagnozi uzeti u obzir PML u bolesnika koji imaju neurološke simptome te trebaju konzultirati neurologa ako je klinički indicirano. Treba razmotriti smanjenje imunosupresije u bolesnika koji su razvili PML. U transplantiranih bolesnika liječnici trebaju razmišljati o riziku utjecaja smanjene imunosupresije na presadak (Vidi **Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi**).
- Mikofenolna kiselina može uzrokovati oštećenja ploda u trudnica. Bolesnica koja planira trudnoću ne bi trebala uzimati *myfortic*® osim ako ne može biti uspješno liječena drugim imunosupresivnim lijekovima. O riziku i koristi *myfortica*® i drugih imunosupresivnih lijekova treba porazgovarati s bolesnicom. Ako se ovaj lijek koristi tijekom trudnoće, ili ako bolesnica ostane trudna dok uzima ovaj lijek, bolesnici treba objasniti moguću opasnost za plod.
- Žene generativne dobi (uključujući djevojčice u pubertetu i žene u peri-menopauzi) koje uzimaju *myfortic*® moraju se savjetovati vezano uz kontracepciju te moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Bolesnica treba početi koristiti svoje dvije odabrane metode kontracepcije 4 tjedna prije početka liječenja *myforticom*® osim ako je odabrana metoda apstinencija. Ona treba nastaviti uzimati kontraceptive tijekom liječenja i 6 tjedana nakon prestanka liječenja *myforticom*®. Bolesnice trebaju biti svjesne da *myfortic*® snižava krvne razine hormona iz tableta oralnih kontraceptiva te da teoretski mogu smanjiti njihovu učinkovitost
- U bolesnika koji primaju *myfortic*® treba pratiti prisustvo neutropenije. Ako se razvije neutropenija (ANC - apsolutni broj neutrofila  $<1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) primjenu *myfortica*® treba privremeno ili trajno prekinuti, ili smanjiti dozu, napraviti odgovarajuće dijagnostičke testove te ispravno liječiti bolesnika (vidi **Doziranje i način primjene**)
- Krvarenje iz probavnog sustava (zahtjeva hospitalizaciju) prijavljeno je u *de novo* transplantiranih bubrežnih bolesnika (1.0%) i u bolesnika na održavanju (1.3%) liječenih *myforticom*® (mikofenolna kiselina) (do 12 mjeseci)
- Glavne nuspojave povezane s primjenom *myfortica*® uključuju konstipaciju, mučninu te infekcije mokraćnog sustava u *de novo* bolesnika, te mučninu, proljev i nazofaringitis u bolesnika na održavanju. Štetni događaji za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezani s primjenom lijeka *myfortic*®, a prijavljeni su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom u kojih se *myfortic*® davao u dozi od 1440mg dnevno tijekom 12 mjeseci, zajedno sa ciklosporinom u mikroemulziji i kortikosteroidima prikazane su u tablici 1 poglavlja **Nuspojave** u Sažetku opisa svojstava lijeka *myfortic*®

Molimo vas da pročitate priloženi *myfortic*® cjelokupni Sažetak opisa svojstava lijeka koji uključuje dodatna objašnjenja u poglavljima **Posebna upozorenja i posebne mjere opreza te Doziranje i način primjene**.



Poziv na prijavljivanje nuspojava

Molimo Vas da bilo koju sumnju na nuspojavu sukladno Zakonu o lijekovima, prijavite Agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Prijave je moguće poslati poštom ( Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u Word formatu (nuspojave@almp.hr) .

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije, možete se obratiti na slijedeći broj telefona:  
**01/6274-220**

ili pismenim putem na broj fax-a odnosno adresu:

**Fax: 01/6274-255, Novartis Hrvatska d.o.o. , Zaharova 7, 10 000 Zagreb**

S poštovanjem,

Novartis Hrvatska d.o.o.

  
Mirela Guina, dr.med.  
Voditelj odjela Medicinskih poslova  
Odgovorna osoba za farmakovigilanciju

Tatjana Supanc Missoni, dr.med.  
Product Specialist



  
Pedro Barreiros  
Direktor

Novartis Hrvatska  
d.o.o.  
ZAGREB 2

## 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Myfortic 360 mg filmom obložene želučanootporne tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena želučanootporna tableta sadržava 360 mg mikofenolne kiseline u obliku natrijevog mikofenolata.

Pomoćne tvari:

Laktoza, bezvodna: 90 mg po tableti.

Za cjelokupni popis pomoćnih tvari pogledajte poglavlje 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena želučanootporna tableta

Svijetlo narančastocrvena, filmom obložena ovalna tableta, s utisnutom oznakom "CT" na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Myfortic je indiciran za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u odraslih bolesnika koji su primili alogeni bubrežni presadak, a daje se u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima.

### 4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje Myforticom trebaju započeti i provoditi liječnici kliničari s iskustvom u presađivanju organa.

Preporučena doza je 720 mg koja se uzima dva puta dnevno (1440 mg dnevna doza). Ova doza natrijevog mikofenolata po sadržaju mikofenolne kiseline (MFK) odgovara 1 g mofetilmikofenolata danog dva puta dnevno (2 g dnevna doza).

Za dodatne informacije o odgovarajućim terapijskim dozama natrijevog mikofenolata i mofetilmikofenolata pogledajte poglavlja 4.4 i 5.2.

U *de novo* bolesnika, primjenu Myfortica treba započeti unutar 72 sata nakon presađivanja.

Myfortic se može uzimati sa ili bez hrane. Bolesnici mogu izabrati jednu od te dvije mogućnosti, ali se moraju pridržavati odabrane mogućnosti.

U svrhu očuvanja cjelovite želučanootporne ovojnice, Myfortic tablete se ne smiju usitnjavati. Ako je usitnjavanje Myfortic tableta neophodno, potrebno je izbjegavati inhalaciju praška ili direktni kontakt praška s kožom ili sluznicom.

A L<sup>9</sup> M P  
18-06-2009  
DOBRENO

### Djeca i adolescenti

Dosadašnji raspoloživi podaci nisu dovoljni za utvrđivanje učinkovitosti i sigurnosti primjene Myfortica u djece i adolescenata. Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci za djecu s bubrežnim presatkom (vidi poglavlje 5.2).

### Starije osobe

Preporučena doza u starijih bolesnika je 720 mg dva puta dnevno.

### Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika u kojih se opaža zakašnjela funkcija bubrežnog presatka postoperativno (vidi poglavlje 5.2).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) trebaju biti pažljivo praćeni i dnevna doza Myfortica ne smije prelaziti 1440 mg.

### Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s bubrežnim presatkom koji imaju teško oštećenje jetre.

### Liječenje tijekom odbacivanja

Odbacivanje bubrežnog presatka ne dovodi do promjena farmakokinetike mikofenolne kiseline (MFK); smanjenje doze ili prekid primjene Myfortica nije potreban.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na natrijev mikofenolat, mikofenolnu kiselinu ili mofetilmikofenolat, ili na bilo koju pomoćnu tvar (vidi poglavlje 6.1).

Za informacije o primjeni u trudnoći i tijekom dojenja te potrebe za kontracepciju pogledati poglavlje 4.6.

## **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Bolesnici koji su na imunosupresivnom režimu koji podrazumijeva kombinaciju lijekova, uključujući Myfortic, izloženi su povećanom riziku razvijanja limfoma ili drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidi poglavlje 4.8). Rizik je čini se prije povezan s jačinom i trajanjem imunosupresije nego uporabom bilo koje posebne tvari. Da bi se smanjio rizik nastajanja karcinoma kože, savjetuje se ograničavanje izlaganja sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i korištenjem krema za sunčanje s visokim faktorom zaštite.

Bolesnici koji dobivaju Myfortic trebaju biti upozoreni da odmah izvijeste o bilo kakvim znakovima infekcije, o neočekivanim masnicama, krvarenjima i bilo kojim drugim manifestacijama depresije koštane srži.

Bolesnici na terapiji imunosupresivima koja uključuje Myfortic su izloženi povećanom riziku od oportunističkih infekcija (bakterijske, gljivične, virusne i parazitske), fatalnih infekcija i sepse (vidi poglavlje 4.8). Od oportunističkih infekcija javljaju se nefropatija povezana s BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom. Te infekcije su često povezane s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili fatalnih stanja koje liječnici moraju uzeti u obzir prilikom diferenciranja dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima.

A L<sup>9</sup> M P  
19-06-2009  
2 od 12  
ODOBRENO

Bolesnici koji dobivaju Myfortic trebaju biti praćeni zbog neutropenije, koja može biti povezana sa samim MFK-om, drugim lijekovima koje bolesnik uzima istovremeno, virusnim infekcijama ili nekom kombinacijom navedenog.

Bolesnicima koji uzimaju MFK treba određivati kompletnu krvnu sliku svaki tjedan tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno za drugi i treći mjesec liječenja, zatim jednom mjesečno tijekom prve godine. Ako se razvije neutropenija (apsolutni broj neutrofila  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) može biti potrebno privremeno ili trajno prekinuti primjenu Myfortica.

Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja MFK-om cijepljenje može biti manje učinkovito i da treba izbjegavati uporabu živih cjepiva (vidi poglavlje 4.5).

Cijepljenje protiv gripe može biti korisno. Liječnici trebaju pratiti nacionalne smjernice za cijepljenje protiv gripe.

Zbog toga što su derivati MFK-a povezani s povećanom pojavom nuspojava probavnog sustava, uključujući rijetke slučajeve ulceracije gastrointestinalnog trakta te krvarenja i perforacije, MFK treba oprezno davati bolesnicima s ozbiljnim aktivnim bolestima probavnog sustava.

Preporučuje se da se Myfortic ne daje zajedno s azatioprinom, jer istovremena uporaba ovih lijekova nije ispitana.

Zbog različitih farmakokinetičkih profila, mikofenolnu kiselinu (u obliku natrijeve soli) i mofetilmikofenolat ne treba bezrazložno zamjenjivati ili izmjenjivati.

Myfortic se primjenjuje u kombinaciji s kortikosteroidima i ciklosporinom.

Postoji ograničeno iskustvo istovremene primjene s terapijom indukcije, kao što su antilimfocitni globulin ili baziliksimumab. Učinkovitost i sigurnost primjene Myfortica s drugim imunosupresivnim tvarima (npr. takrolimusom) nisu ispitani.

Myfortic sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošljivosti galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze trebaju izbjegavati uzimanje Myfortica.

Istovremena primjena Myfortica i lijekova koji interferiraju s enterohepatičkom cirkulacijom, na primjer kolestiramina ili aktivnog ugljena, može dovesti do smanjene sistemske izloženosti MFK-u i smanjene učinkovitosti.

Myfortic je inhibitor IMFDH-a (inozin-monofosfat-dihidrogenaza). Zbog toga ga treba izbjegavati u bolesnika s rijetkim nasljednim manjkom hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT) kao što su Lesch-Nyhanov i Kelley-Seegmillerov sindrom.

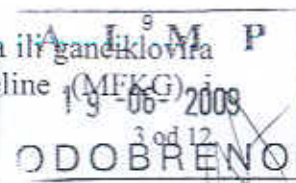
Terapiju Myforticom ne treba započeti prije dobivanja negativnog testa na trudnoću. Prije početka terapije Myforticom, tijekom terapije i šest tjedana nakon završetka terapije potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju (vidi poglavlje 4.6).

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Između MFK-a i drugih lijekova primijećene su sljedeće interakcije:

##### Aciklovir i ganciklovir

Nisu ispitivani potencijalni učinci istovremene primjene Myfortica i aciklovira ili ganciklovira na supresiju koštane srži. Povišene razine glukuronida mikofenolne kiseline (MFKG)



aciklovira/ganciklovira mogu se očekivati kod istovremene primjene Myfortica i aciklovira/ganciklovira zbog mogućeg natjecanja za tubularnu sekreciju. Promjene u farmakokinetici MFKG-a vjerojatno nemaju klinički značaj kod bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom. U slučaju oštećenja bubrega moguće je povećanje plazmatske koncentracije MFKG-a i aciklovira/ganciklovira; treba se pridržavati preporuka za doziranje aciklovira/ganciklovira i takve bolesnike pažljivo pratiti.

#### Antacidi s magnezijevim i aluminijskim hidroksidom

Usporedno davanje Myfortica i jednokratne doze antacida koji sadrže magnezijev i aluminijski hidroksid rezultira 37%-im smanjenjem AUC-a i 25%-im smanjenjem maksimalne koncentracije MFK-a. Antacidi koji sadrže magnezijev i aluminijski hidroksid mogu se primjenjivati intermitentno za liječenje povremenih dispepsija. Međutim, kronična svakodnevna uporaba antacida koji sadrže magnezijev i aluminijski hidroksid s Myforticom se ne preporučuje zbog mogućeg smanjenja izloženosti MFK-u i smanjene učinkovitosti.

#### Oralni kontraceptivi

Studije interakcije mofetilmikofenolata (MMF) s oralnim kontraceptivima nisu pokazale interakcije. Uzimajući u obzir metabolički profil MFK-a, ne očekuju se interakcije između Myfortica i oralnih kontraceptiva.

#### Kolestiramin i lijekovi koji vežu žučne kiseline

Zbog mogućnosti smanjenja sustavnog izlaganja MFK-u, a time i smanjenja učinkovitosti Myfortica, potreban je oprez kad se Myfortic daje uz lijekove koji vežu žučne kiseline, na primjer ionske izmjenjivače ili oralni aktivni ugljen.

#### Ciklosporin

Kod ispitivanja bolesnika sa stabilnim bubrežnim presatkom, utvrđeno je da stalne doze Myfortica ne utječu na farmakokinetiku ciklosporina. Ciklosporin smanjuje sistemsku izloženost MFK-u kada se daje istovremeno s mofetilmikofenolatom. Kada se daje istovremeno s Myforticom, ciklosporin također može smanjiti koncentraciju MFK-a (za otprilike 20%, ekstrapolirano prema podacima za mofetilmikofenolat), no točan opseg smanjenja nije poznat, jer takva interakcija nije ispitivana. Međutim, studije učinkovitosti u kombinaciji s ciklosporinom nisu dovele do izmjene preporuka za doziranje Myfortica. U slučaju privremenog prekida ili prestanka uzimanja ciklosporina treba preispitati dozu Myfortica ovisno o imunosupresivnom režimu.

#### Takrolimus

U kalcineurin unakrsnoj studiji u bolesnika sa stabilnim bubrežnim presatkom određivana je farmakokinetika Myfortica u ravnotežnom stanju tijekom terapije Neoralom i takrolimusom. Srednja vrijednost AUC-a za MFK bila je 19% viša (90% CI: -3, +47), dok je srednja vrijednost AUC-a za MFKG bila 30% niža (90% CI: 16, 42) tijekom terapije takrolimusom u usporedbi s Neoralom. Dodatno, intra-individualna varijabilnost AUC-a za MFK bila je udvostručena kad je Neoral zamijenjen takrolimusom. Kliničari trebaju uzeti u obzir ovaj porast, i u MFK AUC-u i u varijabilnosti, a podešavanje doziranja Myfortica treba provoditi prema kliničkoj situaciji. Kad se planira zamjena jednog inhibitora kalcineurina s drugim potrebno je provoditi pažljivi klinički nadzor.

#### Živa oslabljena cjepiva

Živa cjepiva ne treba davati bolesnicima s oštećenim imunološkim odgovorom. Odgovor protutijela na druga cjepiva može biti smanjen.

A L<sup>9</sup> M P  
19-06-2009  
4 od 12  
ODOBRENO

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Terapiju Myforticom ne treba započeti prije dobivanja negativnog testa na trudnoću. Prije početka terapije Myforticom, tijekom terapije i šest tjedana nakon završetka terapije potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju. Bolesnice treba upozoriti da se u slučaju trudnoće odmah obrate liječniku.

Primjena Myfortica u trudnoći se ne preporučuje i treba ju ostaviti samo za slučajeve u kojima ne postoji alternativno liječenje. O primjeni Myfortica u trudnica postoje ograničeni podaci. Međutim, u djece bolesnica izloženih mikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće zabilježene su kongenitalne malformacije, uključujući malformacije uha, npr. nepravilno formirano vanjsko/srednje uho ili njegovo nepostojanje. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidi poglavlje 5.3).

##### Dojenje

MFK se izlučuje u mlijeko štakora. Nije poznato izlučuje li se MFK u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava na MFK u dojenčadi, Myfortic je kontraindiciran u dojlja.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Ne postoje studije o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Mehanizam djelovanja i farmakodinamički profil te izvješća o nuspojavama ukazuju da je takav učinak malo vjerojatan.

#### 4.8. Nuspojave

Sljedeći neželjeni učinci predstavljaju nuspojave lijeka u kontroliranim kliničkim studijama:

##### Zloćudne bolesti

U bolesnika koji dobivaju imunosupresive uključujući kombinacije lijekova, te uključujući MFK, postoji povećani rizik nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidi poglavlje 4.4). Limfoproliferativna bolest ili limfom razvili su se u 2 *de novo* (0,9%) bolesnika i u 2 bolesnika na terapiji održavanja (1,3%) koji su dobivali Myfortic do jedne godine. Ne-melanomski karcinom kože pojavio se u 0,9% *de novo* bolesnika i u 1,8% bolesnika na terapiji održavanja koji su dobivali Myfortic do jedne godine; druge vrste zloćudnih bolesti pojavile su se u 0,5% *de novo* i u 0,6% bolesnika na terapiji održavanja.

##### Oportunističke infekcije

U svih bolesnika s presatkom postoji povećani rizik od oportunističkih infekcija; rizik se povećava s ukupnim imunosupresivnim opterećenjem (vidi poglavlje 4.4). Najčešće oportunističke infekcije u *de novo* bolesnika s bubrežnim presatkom koji su primali Myfortic s drugim imunosupresivima u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s bubrežnim presatkom praćenih jednu godinu su bile citomegalovirus (CMV), kandidijaza i herpes simpleks. CMV infekcije (serologija, viremija ili bolest) su prijavljene u 21,6% *de novo* i 1,9% bolesnika s bubrežnim presatkom na terapiji održavanja.

##### Stariji bolesnici

U starijih bolesnika općenito postoji povećani rizik za pojavu nuspojava zbog imunosupresije.





**Ostale nuspojave**

Tablica 1 dana ispod sadrži nuspojave za koje se smatra da su moguće ili vjerojatno povezane s Myforticom, a prijavljene su u kontroliranim, kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom u kojih se Myfortic davao u dozi od 1440 mg dnevno kroz 12 mjeseci, zajedno s ciklosporinom u mikroemulziji i kortikosteroidima. Tablica je složena u skladu sa standardnim klasama organa prema MedDRA terminologiji.

Nuspojave su razvrstane prema sljedećim kategorijama:

Vrlo često	( $\geq 1/10$ )
Često	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Manje često	( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
Rijetko	( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
Vrlo rijetko	( $< 1/10.000$ )

**Tablica 1**

<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često:	Tahikardija, plućni edem, ventrikulske ekstrasistole
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često:	Leukopenija
Često:	Anemija, trombocitopenija
Manje često:	Limfokela*, limfopenija*, neutropenija*, limfadenopatija*
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često:	Glavobolja
Manje često:	Tremor, nesаница*
<b>Poremećaji oka</b>	
Manje često:	Konjunktivitis*, zamućen vid*
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Često:	Kašalj
Manje često:	Kongestija pluća*, piskanje pri disanju*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često:	Proljev
Često:	Abdominalna distenzija, abdominalna bol, konstipacija, dispepsija, nadutost, gastritis, meka stolica, mučnina, povraćanje
Manje često:	Abdominalna osjetljivost, gastrointestinalno krvarenje, podrigivanje, halitoza*, ileus*, ulceracija usana*, ezofagitis*, subileus*, promjena boje jezika*, suhoća usta*, gastroezofagealna refluksna bolest*, gingivalna hiperplazija*, pankreatitis, opstrukcija izvodnog kanala parotidne žlijezde*, peptički ulkus*, peritonitis*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Često:	Povišenje kreatinina u krvi
Manje često:	Hematurija*, renalna tubularna nekroza*, uretralne komplikacije
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često:	Alopecija, kontuzije*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često:	Artritis*, bolovi u leđima*, grčevi u mišićima
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Manje često:	Anoreksija, hiperlipidemija, dijabetes melitus*, hiperkolesterolemija*, hipofosfatemija

A L P M P  
19-06-2009  
6 od 12  
ODOBRENO

**Infekcije i infestacije**

Vrlo često:	Virusne, bakterijske i gljivične infekcije
Često:	Infekcije gornjeg dišnog sustava, pneumonija
Manje često:	Infekcija rane, sepsa*, osteomijelitis*

**Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)**

Manje često:	Papilomi kože*, bazocelularni karcinom*, Kaposijev sarkom*, limfoproliferativni poremećaj, skvamocelularni karcinom*
--------------	--

**Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

Često:	Umor, vrućica
Manje često:	Simptomi slični gripi, edemi nogu*, bol, zimica*, žeđ*, slabost*

**Poremećaji jetre i žuči**

Često	Abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije
-------	---

**Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki**

Manje često:	Impotencija*
--------------	--------------

**Psihijatrijski poremećaji**

Manje često:	Nenormalni snovi*, iskrivljena percepcija stvarnosti*
--------------	---

\* događaj prijavljen samo u jednog (od 372) bolesnika.

Opaska: Bolesnici s bubrežnim presatkom su bili liječeni s 1440 mg Myfortica dnevno do jedne godine. Slični profil nuspojava je viđen u *de novo* bolesnika i bolesnika na terapiji održavanja, ali je učestalost nuspojava bila niža u bolesnika na održavanju.

Sljedeće dodatne nuspojave su pripisane preparatima s mikofenolnom kiselinom (uključujući MMF) kao učinak klase:

Probavne: kolitis, CMV gastritis, perforacija crijeva, želučani ulkus, duodenalni ulkus.

Poremećaji vezani uz imunosupresiju: ozbiljne, po život opasne infekcije, uključujući meningitis, infektivni endokarditis, tuberkulozu i atipičnu mikobakterijsku infekciju. U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući Myfortic, zabilježeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom (vidi poglavlje 4.4).

Hematološke: neutropenija, pancitopenija.

**4.9. Predoziranje**

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja Myforticom u ljudi. Iako se dijaliza može koristiti da bi se uklonio neaktivni metabolit MFKG, pri tome se ne može očekivati uklanjanje klinički značajne količine aktivnog MFK-a. To je velikim dijelom zbog visokog postotka vezanja MFK-a na bjelančevine plazme, 97%. Interferirajući s enterohepatičkom cirkulacijom MFK-a, tvari koje vežu žučne kiseline, kao što je kolestiramin, mogu smanjiti sustavnu izloženost MFK-u.

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA****5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: imunosupresiv, ATK šifra: L04AA06

MFK je snažni, selektivni, nekompetitivni i reverzibilni inhibitor inozin-monofosfat-<sup>8</sup> dehidrogenaze te inhibira *de novo* put sinteze gvanozin nukleotida bez inkorporacije u DNK.

9 -06- 2009  
7 od 12  
ODOBRENO

Budući da je proliferacija T- i B-limfocita kritično ovisna o *de novo* sintezi purina, dok druge stanice mogu koristiti i alternativne putove, time MFK ima jači citostatski učinak na limfocite, nego na druge stanice.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Natrijev mikofenolat se poslije oralne primjene dobro apsorbira. Vezano uz želučanu otpornost ovojnice tablete, vrijeme do maksimalne koncentracije MFK-a ( $T_{max}$ ) je bilo otprilike 1,5-2 sata. Otprilike 10% ukupnih jutarnjih farmakokinetičkih profila je pokazalo odgođeni  $T_{max}$ , ponekad i za nekoliko sati, bez očekivanih posljedica po 24-satnu/dnevnu izloženost MFK-u.

U bolesnika sa stabilnim bubrežnim presatkom i imunosupresijom baziranom na ciklosporinu, gastrointestinalna apsorpcija MFK-a je bila 93% i apsolutna bioraspoloživost je bila 72%. Farmakokinetika Myfortica je bila proporcionalna dozi i linearna kroz raspon ispitivanih doza od 180 do 2160 mg.

U usporedbi sa stanjem natašte, jednokratno davanje 720 mg Myfortica s vrlo masnim obrokom (55 g masnoće, 1000 kalorija) nije imalo učinka na sustavnu izloženost MFK-u (AUC) koja je najvažniji farmakokinetički parametar povezan s učinkovitošću. Postojalo je, međutim, smanjenje od 33% u maksimalnoj koncentraciji MFK-a ( $C_{max}$ ). Osim toga,  $T_{lag}$  i  $T_{max}$  bili su odgođeni prosječno 3-5 sati, a nekoliko bolesnika imalo je  $T_{max}$  i preko 15 sati. Učinak hrane na Myfortic može dovesti do preklapanja apsorpcije iz jednog intervala doziranja u drugi. Taj učinak se nije, međutim, pokazao klinički značajnim.

### Distribucija

Volumen distribucije u ravnotežnom stanju za MFK je 50 litara. Mikofenolna kiselina i glukuronid mikofenolne kiseline snažno se vežu na bjelančevine plazme (97%, odnosno 82%). Koncentracija slobodnog MFK-a se može povećati u stanjima smanjenog vezanja na bjelančevine (uremija, zatajivanje jetre, hipoalbuminemija, istovremena uporaba lijekova koji se jako vežu na bjelančevine). Kod bolesnika to može dovesti do povećanog rizika od nuspojave vezanih uz MFK.

### Eliminacija

Poluživot MFK-a je otprilike 12 sati, a klirens 8,6 L/sat.

### Metabolizam

MFK se metabolizira glukuronil-transferazom u fenolni glukuronid MFK-a, glukuronid mikofenolne kiseline (MFKG). MFKG je dominantni metabolit MFK-a i ne pokazuje biološku aktivnost. U bolesnika sa stabilnim bubrežnim presatkom koji su na imunosupresiji baziranoj na ciklosporinu, otprilike 28% oralne doze Myfortica je pretvoreno u MFKG putem presistenskog metabolizma. Poluživot MFKG-a je duži od MFK-a, iznosi otprilike 16 sati, a klirens mu je 0,45 L/sat.

### Izlučivanje

Iako su zanemarive količine MFK-a prisutne u mokraći (<1%), većina MFK-a je izlučena mokraćom kao MFKG. MFKG izlučen u žuč dostupan je za dekonjugaciju pomoću crijevne flore. MFK nastao tom dekonjugacijom tada može biti reapsorbiran. Otprilike 6-8 sati nakon davanja Myfortica može se izmjeriti druga vršna koncentracija MFK-a, u skladu s reapsorpcijom dekonjugiranog MFK-a.

A L M P  
19-06-2009  
8 od 12  
ODOBRENO

Farmakokinetika u bolesnika s bubrežnim presatkom i imunosupresijom baziranom na ciklosporinu

U tablici 2 su prikazani srednji farmakokinetički parametri za MFK nakon primjene Myfortica. U ranom posttransplantacijskom razdoblju, srednji AUC i srednji  $C_{max}$  za MFK bili su otprilike polovica onoga izmjerenog šest mjeseci nakon presađivanja.

**Tablica 2 Srednji (SD) farmakokinetički parametri za MFK nakon oralne primjene Myfortica u bolesnika s presatkom bubrega i imunosupresijom baziranom na ciklosporinu**

Odrasle osobe kronično, višestruko doziranje 720 mg dvaput dnevno (studija ERLB 301) n = 48	<b>Doza</b>	<b>T<sub>max</sub>*</b> (sati)	<b>C<sub>max</sub></b> (µg/mL)	<b>AUC 0-12</b> (µg x sati/mL)
14 dana nakon presađivanja	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 mjeseca nakon presađivanja	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 mjeseci nakon presađivanja	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Odrasle osobe kronično, višestruko doziranje 720 mg dvaput dnevno 18 mjeseci nakon presađivanja (studija ERLB 302) n = 18	<b>Doza</b>	<b>T<sub>max</sub>*</b> (sati)	<b>C<sub>max</sub></b> (µg/mL)	<b>AUC 0-12</b> (µg x sati/mL)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Djeca  450 mg/m <sup>2</sup> jednokratna doza (studija ERL 0106) n = 16	<b>Doza</b>	<b>T<sub>max</sub>*</b> (sati)	<b>C<sub>max</sub></b> (µg/ml)	<b>AUC 0 - ∞</b> (µg x sati/mL)
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* medijan vrijednosti

Oštećenje bubrega

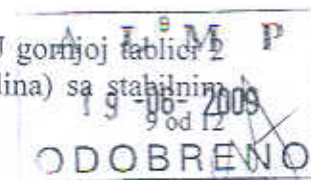
Čini se da je farmakokinetika MFK-a nepromijenjena u rasponu od normalne funkcije do odsutnosti funkcije bubrega. Nasuprot tomu, izloženost MFKG-u je povećana sa smanjenjem funkcije bubrega; izloženost MFKG-u je otprilike 8 puta viša u stanju anurije. Hemodijaliza nema utjecaja na klirens MFK-a niti MFKG-a. Slobodni MFK može biti značajno povećan kod zatajivanja bubrega. To može biti zbog smanjenog vezanja MFK-a na bjelančevine plazme u prisutnosti visoke koncentracije ureje u krvi.

Oštećenje jetre

U dobrovoljaca s alkoholnom cirozom, hepatička parenhimalna bolest relativno nije imala utjecaja na procese jetrene glukuronidacije MFK-a. Učinci hepatičke bolesti na taj proces vjerojatno ovise o određenoj bolesti. Ipak, jetrena bolest s predominantnim oštećenjem žuči, kao što je primarna bilijarna ciroza, može pokazati drukčiji učinak.

Djeca i adolescenti

Dostupni su ograničeni podaci o uporabi Myfortica u djece i adolescenata. U gornjoj tablici 2 srednja (SD) farmakokinetika MFK-a je pokazana za djecu (dobi 5-16 godina) sa stabilnim



bubrežnim presatkom i imunosupresijom baziranom na ciklosporinu. Srednji AUC MFK-a pri dozi od 450 mg/m<sup>2</sup> bio je sličan onomu izmjerenom u odraslih koji dobivaju 720 mg Myfortica. Srednji prividni klirens MFK-a je bio otprilike 6,7 L/sat/m<sup>2</sup>.

#### Spol

U farmakokinetici Myfortica nema klinički značajne razlike među spolovima.

#### Starije osobe

Farmakokinetika u starijih osoba nije bila formalno ispitivana. Izgleda da izloženost MFK-u ne varira do klinički značajnog stupnja sa starenjem.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Hematopoetski i limfni sustav su bili primarno zahvaćeni sustavi tijekom toksikoloških studija ponavljanih doza provedenih s natrijevim mikofenolatom na štakorima i miševima. Ti učinci su se javljali kod razina sustavne izloženosti koje su bile jednake ili manje od kliničke izloženosti s preporučenom dozom Myfortica od 1,44 g/dan u bolesnika s bubrežnim presatkom.

Gastrointestinalni učinci primijećeni su u pasa kod sustavne izloženosti jednake ili manje od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama.

Čini se da je profil nekliničke toksičnosti mikofenolne kiseline (u obliku natrijeve soli) u skladu s nuspojavama zabilježenim u kliničkim studijama koje sada daju značajnije sigurnosne podatke za populaciju bolesnika (vidi poglavlje 4.8).

Tri studije genotoksičnosti (*in vitro* test mišjeg limfoma, mikronukleus test u V79 stanica kineskog hrčka i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazale su da MFK potencijalno može uzrokovati kromosomske aberacije. Ovi se učinci mogu povezati s farmakodinamičkim profilom djelovanja, tj. inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivih stanica. Ostali *in vitro* testovi mutageneze nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

Mikofenolna kiselina (u obliku natrijeve soli) nije bila tumorogena u štakora i miševa. Najviša ispitivana doza u studijama kancerogenosti na životinjama dovela je do otprilike 0,6 – 5 puta veće sustavne izloženosti (AUC ili C<sub>max</sub>) od one zamijećene u bolesnika s bubrežnim presatkom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 1,44 g Myfortica po danu.

Mikofenolna kiselina (u obliku natrijeve soli) ne utječe na plodnost muških ili ženskih štakora do doza kod kojih su zamijećene opća toksičnost i embriotoksičnost.

U teratološkoj studiji s mikofenolnom kiselinom (u obliku natrijeve soli) u štakora, već su kod doze od 1 mg/kg primijećene malformacije potomstva, uključujući anoftalmiju, egzencefaliju i pupčanu kilu. Sustavna izloženost pri toj dozi predstavlja vrijednost od 0,05 od kliničke izloženosti kod doze od 1,44 g/dan Myfortica (vidi poglavlje 4.6).

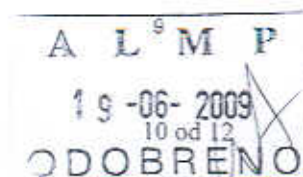
## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra

Kukuruzni škrob

Povidon



Krospovidon  
Laktoza, bezvodna  
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijev stearat

Ovojnica

Hipromelozaftalat  
Titanijev dioksid (E 171)  
Željezov oksid, žuti (E 172)  
Željezov oksid, crveni (E 172)

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3. Rok valjanosti**

30 mjeseci.

**6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svjetlosti.

**6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)**

120 (12x10) tableta u PA/Al/PVC//Al blister pakovanju

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

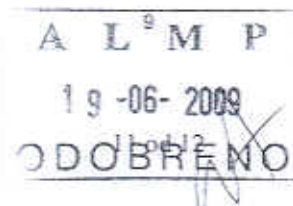
U svrhu očuvanja cjelovite želučanootporne ovojnice, Myfortic tablete se ne smiju usitnjavati (vidi poglavlje 4.2).

Mikofenolna kiselina je pokazala teratogene učinke u štakora i kunića (vidi poglavlje 4.6). Ako je usitnjavanje Myfortic tableta neophodno, potrebno je izbjegavati inhalaciju praška ili direktni kontakt praška s kožom ili sluznicom.

Bilo koji neiskorišteni dio lijeka ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu s propisima za zbrinjavanje opasnog otpada.

**7. Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Zaharova 7  
10000 Zagreb



**8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet**

UP/I-530-09/05-01/327

**9. Datum prvog odobrenja za stavljanje u promet ili obnove odobrenja**

14.09.2005.

**10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka**

Lipanj, 2009.

A L<sup>o</sup> M P  
19-06-2009  
ODOBRENO