

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 bubrenih 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  
ODOBRENO

### 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 Lapp 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 (HGFRT) kao što su Lesch-Nyhanov i Kelley-Seegmillerov sindrom.

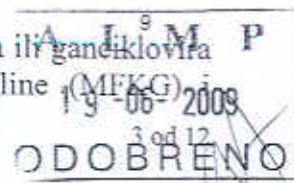
Terapiju Myforticom ne treba započeti prije dobivanja negativnog testa na trudnoću. Prije početka terapije Myforticom, tijekom terapije i šest tjedana nakon završetka terapije potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju (vidi poglavlje 4.6).

#### 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.





