

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Mikofenolatna kiselina Accord 180 mg želučanootporne tablete
Mikofenolatna kiselina Accord 360 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mikofenolatna kiselina Accord 180 mg želučanootporne tablete:
Jedna želučanootporna tableta sadrži 180 mg mikofenolatne kiseline u obliku mikofenolatnatrija.
Jedna tableta sadrži 12,92 mg natrija iz djelatne tvari.

Mikofenolatna kiselina Accord 360 mg želučanootporne tablete:
Jedna želučanootporna tableta sadrži 360 mg mikofenolatne kiseline u obliku mikofenolatnatrija.
Jedna tableta sadrži 25,85 mg natrija iz djelatne tvari.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

180 mg:

Svijetlo zelena, filmom obložena okrugla tableta, bikonveksno zakrivljenih ploha i koso odrezanih rubova s crnom oznakom M1 na jednoj strani.
Promjer tablete iznosi $10,80 \pm 0,2$ mm.

360 mg:

Boje breskve, filmom obložena tableta ovalnog oblika, bikonveksno zakrivljenih ploha, s crnom oznakom M2 na jednoj strani.
Dužina i širina tablete iznose $17,50 \pm 0,2$ mm i $10,35 \pm 0,2$ mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Mikofenolatna kiselina Accord 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 lijekom Mikofenolatna kiselina Accord moraju započeti i provoditi liječnici kliničari s iskustvom u presađivanju organa.

Doziranje

Preporučena doza je 720 mg koja se uzima dva puta dnevno (1440 mg dnevna doza). Ova doza mikofenolatne kiseline (MFK) odgovara dozi od 1 g mofetilmikofenolata danog dva puta dnevno (2 g dnevna doza).

Za dodatne informacije o odgovarajućim terapijskim dozama mikofenolatnatrija i mofetilmikofenolata, vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.

U *de novo* bolesnika, primjena lijeka Mikofenolatna kiselina Accord mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Dosadašnji raspoloživi podaci nisu dovoljni za utvrđivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka Mikofenolatna kiselina Accord u djece i adolescenata. Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci za pedijatrijske bolesnike s bubrežnim presatkom (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije $<25 \text{ ml min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$) moraju biti pažljivo praćeni i dnevna doza lijeka Mikofenolatna kiselina Accord ne smije prelaziti 1440 mg.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Liječenje tijekom odbacivanja

Odbacivanje bubrežnog presatka ne dovodi do promjena farmakokinetike mikofenolatne kiseline (MFK); modifikacija doze ili prekid primjene lijeka Mikofenolatna kiselina Accord nije potreban.

Način primjene

Mikofenolatna kiselina Accord se može uzimati s ili bez hrane. Bolesnici mogu izabrati jednu od te dvije mogućnosti, ali se moraju pridržavati odabrane mogućnosti (vidjeti dio 5.2.).

U svrhu očuvanja cjelovitosti želučanootporne ovojnice, Mikofenolatna kiselina Accord tablete se ne smiju usitnjavati. Ako je usitnjavanje Mikofenolatna kiselina Accord tableta neophodno, potrebno je izbjegavati inhalaciju praška ili direktni kontakt praška s kožom ili sluznicom. Ako dođe do kontakta, potrebno je temeljito oprati zahvaćeno područje sapunom i vodom, a oči isprati običnom vodom. To je potrebno zbog teratogenih učinaka mikofenolata.

4.3. Kontraindikacije

Mikofenolatna kiselina Accord se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na mikofenolatnatrij, mikofenolatnu kiselinu ili mofetilmikofenolat, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Mikofenolatna kiselina Accord se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije.

Liječenje lijekom Mikofenolatna kiselina Accord ne smije se započeti u žena reproduktivne dobi bez predočenja nalaza testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotečajne primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.6.).

Mikofenolatna kiselina Accord se ne smije koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka (vidjeti dio 4.6.).

Mikofenolatna kiselina Accord se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici koji su na imunosupresivnom režimu koji podrazumijeva kombinaciju lijekova, uključujući lijek Mikofenolatna kiselina Accord, izloženi su povećanom riziku razvijanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8.). Čini se da je rizik prije povezan s jačinom i trajanjem imunosupresije nego uporabom nekog određenog lijeka. Da bi se smanjio rizik nastajanja karcinoma kože, potrebno je ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama nošenjem zaštitne odjeće i korištenjem krema za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom.

Bolesnike koji dobivaju lijek Mikofenolatna kiselina Accord potrebno je upozoriti da odmah izvijeste o bilo kakvim znakovima infekcije, o neočekivanim masnicama, krvarenjima i bilo kojim drugim manifestacijama depresije koštane srži.

Bolesnici na terapiji imunosupresivima, uključujući i lijek Mikofenolatna kiselina Accord, izloženi su povećanom riziku od oportunističkih infekcija (bakterijske, gljivične, virusne i parazitske), fatalnih infekcija i sepse (vidjeti dio 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 koja liječnici moraju uzeti u obzir prilikom postavljanja diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite, pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Zabilježeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama u bolesnika koji su primali mikofenolatnatrij u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Prijelaz s derivata MFK-a na neki drugi imunosupresiv u nekim je slučajevima rezultirao povratkom razine IgG-a u serumu na normalne vrijednosti. Bolesnicima na lijeku Mikofenolatna kiselina Accord u kojih se razviju rekurentne infekcije potrebno je odrediti razinu imunoglobulina u serumu. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, potrebno je razmotriti odgovarajuće kliničke postupke uzimajući u obzir potentne citostatičke učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Zabilježeni su slučajevi bronhiektazija u bolesnika koji su primali mikofenolatnatrij u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Prijelaz s derivata MFK-a na drugi imunosupresiv u nekim od tih slučajeva je rezultirao ublažavanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također, zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske bolesti pluća (vidjeti dio 4.8.). Preporučuje se u bolesnika u kojih se razviju perzistentni plućni simptomi, kao što su kašalj i dispneja, istražiti ima li dokaza podležeće intersticijske bolesti pluća.

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B (HBV) ili hepatitisa C (HCV) u bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući derivate mikofenolatne kiseline (MFK) kao što su Mikofenolatna kiselina Accord i mofetilmikofenolat (MMF). Preporučuje se praćenje zaraženih bolesnika da bi se mogli uočiti klinički ili laboratorijski znakovi aktivne infekcije HBV-om ili HCV-om.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene krvne loze (PRCA, od engl. *pure red cell aplasia*) u bolesnika liječenih derivatima MFK-a (koji uključuju mofetilmikofenolat i mikofenolatnatrij) u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Mehanizam izolirane aplazije crvene krvne loze (PRCA) inducirane derivatima MFK-a nije poznat. PRCA se može smanjiti smanjivanjem doze ili prekidom terapije. Promjene u liječenju lijekom Mikofenolatna kiselina Accord smiju se samo poduzeti uz promatranje primatelja presatka kako bi se smanjio rizik odbacivanja organa (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike koji dobivaju lijek Mikofenolatna kiselina Accord potrebno je pratiti zbog krvnih poremećaja (npr. neutropenije ili anemije – vidjeti dio 4.8.), koji mogu biti povezani sa samim MFK-om, drugim lijekovima koje bolesnik istodobno uzima, virusnim infekcijama ili kombinacijom

navedenog. Bolesnicima koji uzimaju lijek Mikofenolatna kiselina Accord potrebno je određivati kompletnu krvnu sliku svaki tjedan tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jednom mjesečno tijekom prve godine.

U slučaju razvoja krvnih poremećaja (npr. neutropenija s apsolutnim brojem neutrofila $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ili anemija) može biti potrebno privremeno ili trajno prekinuti primjenu lijeka Mikofenolatna kiselina Accord.

Bolesnike je potrebno upozoriti da tijekom liječenja MFK-om cijepljenje može biti manje učinkovito i da je potrebno izbjegavati uporabu živih atenuiranih cjepiva (vidjeti dio 4.5.).

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

Zbog toga što su derivati MFK-a povezani s povećanom incidencijom nuspojava probavnog sustava, uključujući rijetke slučajeve ulceracije gastrointestinalnog trakta te krvarenja i perforacije, lijek Mikofenolatna kiselina Accord je nužno oprezno davati bolesnicima s ozbiljnim aktivnim bolestima probavnog sustava.

Preporučeno je ne davati lijek Mikofenolatna kiselina Accord istodobno s azatioprinom, jer istodobna uporaba ovih lijekova nije ispitana.

Mikofenolatna kiselina (u obliku natrijeve soli) i mofetilmikofenolat ne smiju se bez razloga zamjenjivati ili izmjenjivati s obzirom da imaju različite farmakokinetičke profile.

Mikofenolatna kiselina Accord se primjenjuje u kombinaciji s kortikosteroidima i ciklosporinom.

Postoji ograničeno iskustvo istodobne primjene s terapijom indukcije, kao što su anti-T-limfocitni globulin ili baziliksimumab. Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Mikofenolatna kiselina Accord s drugim imunosupresivima (npr. takrolimusom) nisu ispitani.

Istodobna primjena lijeka Mikofenolatna kiselina Accord i lijekova koji interferiraju s enterohepatičkom cirkulacijom, na primjer kolestiramina ili aktivnog ugljena, može dovesti do subterapijske sistemske izloženosti MFK-u i smanjene djelotvornosti.

Mikofenolatna kiselina Accord je inhibitor inozin-monofosfat-dehidrogenaze (IMFDH). Zbog toga se mora izbjegavati u bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin-gvanin-fosforibozil-transferaze (HGFRT) kao što su Lesch-Nyhanov i Kelley-Seegmillerov sindrom.

Liječenje lijekom Mikofenolatna kiselina Accord ne smije se započeti prije dobivanja negativnog testa na trudnoću. Prije početka terapije lijekom Mikofenolatna kiselina Accord, tijekom terapije i šest tjedana nakon završetka terapije mora se koristiti učinkovita kontracepcija (vidjeti dio 4.6.).

Teratogeni učinci

Mikofenolatna kiselina ima snažan teratogeni učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaji (stopa od 45% do 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa od 23% do 27%). Stoga je lijek Mikofenolatna kiselina Accord kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja kojima bi se spriječilo odbacivanje presatka. Žene reproduktivne dobi mora se upoznati s rizicima i upozoriti da se pridržavaju preporuka navedenih u dijelu 4.6. (npr. korištenja kontracepcijskih metoda, provođenje testova na trudnoću) prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Mikofenolatna kiselina Accord. Liječnici se moraju pobrinuti da žene koje uzimaju mikofenolat razumiju rizik od štetnih učinaka na dijete, potrebu za učinkovitom kontracepcijom i potrebu da se odmah posavjetuju sa svojim liječnikom ako postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6.)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji ukazuju na visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mofetilmikofenolat primjenjuje tijekom trudnoće, potrebno je poduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tijekom liječenja. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Mikofenolatna kiselina Accord koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3.), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije kako bi se minimizirala mogućnost neučinkovitosti kontraceptiva i neplanirane trudnoće.

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

Kako bi se bolesnicima pomoglo izbjeći izlaganje ploda mikofenolatu i kako bi im se pružile dodatne važne sigurnosne informacije, nositelj odobrenja će zdravstvenim radnicima dostaviti edukacijske materijale. U edukacijskim će se materijalima naglasiti upozorenje o teratogenosti mikofenolata, dati savjeti o kontracepciji prije početka liječenja te upozoriti na potrebu za provođenjem testova na trudnoću. Liječnici moraju ženama reproduktivne dobi, a po potrebi i bolesnicima muškoga spola, pružiti cjelovite informacije o teratogenom riziku i mjerama za sprječavanje trudnoće.

Dodatne mjere opreza

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mikofenolata. Muškarci ne smiju donirati spermiju tijekom liječenja ili najmanje 90 dana nakon prekida primjene mikofenolata.

Ostale informacije vezane uz pomoćne tvari

Za jačinu 180 mg:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Za jačinu 360 mg:

Ovaj lijek sadrži 27,9 mg natrija u jednoj tableti, što odgovara 1,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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 istodobne primjene lijeka Mikofenolatna kiselina Accord i aciklovira ili ganciklovira na supresiju koštane srži. Povišene razine glukuronida mikofenolatne kiseline (MFKG) i aciklovira/ganciklovira mogu se očekivati kod istodobne primjene aciklovira/ganciklovira i lijeka Mikofenolatna kiselina Accord zbog mogućeg natjecanja za tubularnu sekreciju.

Promjene u farmakokinetici MFKG-a vjerojatno nemaju klinički značaj u bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom. U slučaju oštećenja funkcije bubrega moguće je povećanje plazmatske koncentracije MFKG-a i aciklovira/ganciklovira; potrebno je pridržavati se preporuka za doziranje aciklovira/ganciklovira i takve bolesnike pažljivo pratiti.

Gastroprotektivne tvari

Antacidi koji sadrže magnezij i aluminij:

Istodobno davanje lijeka Mikofenolatna kiselina Accord i jednokratne doze antacida koji sadrže magnezij i aluminij rezultira 37%-im smanjenjem AUC-a i 25%-im smanjenjem maksimalne koncentracije MFK-a. Antacidi koji sadrže magnezij i aluminij mogu se primjenjivati intermitentno za liječenje povremenih dispepsija. Međutim, kronična svakodnevna uporaba antacida koji sadrže

magnezij i aluminij s lijekom Mikofenolatna kiselina Accord se ne preporučuje zbog mogućeg smanjenja izloženosti MFK-u i smanjene djelotvornosti.

Inhibitori protonske pumpe

U zdravih dobrovoljaca nisu bile uočene promjene u farmakokinetici MFK-a nakon istodobne primjene lijeka Mikofenolatna kiselina Accord i pantoprazola u dozi od 40 mg dvaput na dan tijekom četiri prethodna dana. Nema dostupnih podataka o drugim inhibitorima protonske pumpe primijenjenima u visokim dozama.

Oralni kontraceptivi

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

Kolestiramin i lijekovi koji vežu žučne kiseline

Zbog mogućnosti smanjenja izloženosti MFK-u, a time i smanjenja djelotvornosti lijeka Mikofenolatna kiselina Accord, potreban je oprez kad se Mikofenolatna kiselina Accord primjenjuje istodobno s lijekovima koji vežu žučne kiseline, na primjer ionskim izmjenjivačima ili oralnim aktivnim ugljenom.

Ciklosporin

Kod ispitivanja bolesnika sa stabilnim bubrežnim presatkom, utvrđeno je da doze lijeka Mikofenolatna kiselina Accord u stanju dinamičke ravnoteže ne utječu na farmakokinetiku ciklosporina. Ciklosporin smanjuje izloženost MFK-u kada se daje istodobno s mofetilmikofenolatom. Kada se daje istodobno s lijekom Mikofenolatna kiselina Accord, 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 lijeka Mikofenolatna kiselina Accord. U slučaju privremenog prekida ili prestanka uzimanja ciklosporina treba preispitati dozu lijeka Mikofenolatna kiselina Accord ovisno o imunosupresivnom režimu.

Takrolimus

U kalcineurin unakrsnom ispitivanju u bolesnika sa stabilnim bubrežnim presatkom određivana je farmakokinetika lijeka Mikofenolatna kiselina Accord u stanju dinamičke ravnoteže 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, intraindividualna varijabilnost AUC-a za MFK bila je udvostručena kad je Neoral zamijenjen takrolimusom. Kliničari moraju uzeti u obzir ovaj porast, i u MFK AUC-u i u varijabilnosti, a podešavanje doziranja lijeka Mikofenolatna kiselina Accord se mora provoditi prema kliničkoj situaciji. Kada se planira zamjena jednog inhibitora kalcineurina s drugim potrebno je provoditi pomni klinički nadzor.

Živa oslabljena cjepiva

Živa cjepiva se ne smiju davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor protutijela na druga cjepiva može biti smanjen.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja lijekom Mikofenolatna kiselina Accord koristiti najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

Lijek Mikofenolatna kiselina Accord je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje se ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehoteične primjene u trudnoći.

Žene reproduktivne dobi mora se na početku liječenja upozoriti na povećan rizik od gubitka ploda i kongenitalnih malformacija te ih se mora savjetovati o sprječavanju i planiranju trudnoće.

Prije početka liječenja lijekom Mikofenolatna kiselina Accord, žene reproduktivne dobi moraju imati dva negativna nalaza testova na trudnoću provedenih na uzorku seruma ili mokraće, čija je osjetljivost najmanje 25 mIU/ml, kako bi se isključila mogućnost nehoteičnog izlaganja embrija mikofenolatu. Preporučuje se provesti drugi test 8–10 dana nakon prvoga. Ako kod presađivanja organa preminulih davatelja nije moguće provesti dva testa u razmaku od 8-10 dana prije početka liječenja (zbog razdoblja dostupnosti presatka), jedan test na trudnoću mora se provesti neposredno prije početka liječenja, a drugi 8-10 dana nakon toga. Testovi na trudnoću moraju se ponavljati sukladno kliničkoj indikaciji (npr. nakon prijave bilo kakvog odstupanja u kontracepciji). Liječnik mora s bolesnicom razgovarati o nalazu svakog testa na trudnoću. Bolesnice treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako dođe do trudnoće.

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi pa izlaganje tijekom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija:

- Spontani pobačaji prijavljeni su u 45–49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.
- Prema izvješćima iz literature, malformacije su se pojavile u 23–27% živorođene djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi sa stopom od 2–3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4–5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, u djece bolesnica koje su bile izložene lijeku Mikofenolatna kiselina Accord u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće.

Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije;
- prirođena cista na koroidnom pleksusu;
- ageneza *septuma pelluciduma*;
- ageneza olfaktornog živca.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Muškarci

Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja nakon što je otac bio izložen mofetilmikofenolatu.

MFK ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MFK prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MFK koja bi se potencijalno

mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenolat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere opreza: preporučuje se da spolno aktivni bolesnici muškog spola ili njihove partnerice koriste pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja muškarca i najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mikofenolata. Muške bolesnike reproduktivne dobi kvalificirani zdravstveni radnik treba upoznati i s njima razgovarati o mogućim rizicima povezanim sa začećem djeteta.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava na MFK u dojenčadi, lijek Mikofenolatna kiselina Accord je kontraindiciran u dojilja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Nisu provedena specifična ispitivanja s lijekom Mikofenolatna kiselina Accord u ljudi kako bi se ocijenili učinci na plodnost. U ispitivanju plodnosti u mužjaka i ženki štakora nisu uočeni učinci do doze od 40 mg/kg za mužjake, odnosno 20 mg/kg za ženke (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Mehanizam djelovanja i farmakodinamički profil te prijavljene nuspojave 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 (vidjeti dio 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 primali lijek Mikofenolatna kiselina Accord do jedne godine. Njemelanomski karcinom kože pojavio se u 0,9% *de novo* bolesnika i u 1,8% bolesnika na terapiji održavanja koji su dobivali lijek Mikofenolatna kiselina Accord 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 (vidjeti dio 4.4.). Najčešće oportunističke infekcije u *de novo* bolesnika s bubrežnim presatkom koji su primali lijek Mikofenolatna kiselina Accord 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 lijekom Mikofenolatna kiselina Accord, a prijavljene su u kontroliranim, kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom u kojih se lijek Mikofenolatna kiselina Accord primjenjivao u dozi od 1440 mg dnevno kroz 12 mjeseci, zajedno s ciklosporinom u mikroemulziji i kortikosteroidima. Tablica je složena prema organskih sustavima prema MedDRA terminologiji.

Nuspojave su razvrstane prema sljedećim kategorijama:

Vrlo često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100$ i $<1/10$)
Manje često	($\geq 1/1000$ i $<1/100$)
Rijetko	($\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$)
Vrlo rijetko	($<1/10\ 000$)

Tablica 1

Infekcije i infestacije	
Vrlo često:	virusne, bakterijske i gljivične infekcije
Često:	infekcije gornjeg dišnog sustava, pneumonija
Manje često:	infekcija rane, sepsa*, osteomijelitis*
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Manje često:	papilomi kože*, bazocelularni karcinom*, Kaposijev sarkom*, limfoproliferativni poremećaj, skvamocelularni karcinom*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često:	leukopenija
Često:	anemija, trombocitopenija
Manje često:	limfopenija*, neutropenija*, limfadenopatija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često:	hipokalcijemija, hipokalijemija, hiperuricemija
Često:	hiperkalijemija, hipomagnezija
Manje često:	anoreksija, hiperlipidemija, dijabetes melitus*, hiperkolesterolemija*, hipofosfatemija
Psihijatrijski poremećaji	
Vrlo često:	anksioznost
Manje često:	neuobičajeni snovi*, deluzije*, nesanica*
Poremećaji živčanog sustava	
Često:	omaglica, glavobolja
Manje često:	tremor
Poremećaji oka	
Manje često:	konjunktivitis*, zamućen vid*
Srčani poremećaji	
Manje često:	tahikardija, ventrikularne ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često:	hipertenzija
Često:	hipotenzija

Manje često:	limfokela*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često:	kašalj, dispneja
Manje često:	intersticijska bolest pluća, kongestija pluća*, piskanje pri disanju*, plućni edem*
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	proljev
Često:	abdominalna distenzija, abdominalna bol, konstipacija, dispepsija, flatulencija, gastritis, mučnina, povraćanje
Manje često:	abdominalna osjetljivost, gastrointestinalno krvarenje, podrigivanje, halitoza*, ileus*, ulceracija usana*, ezofagitis*, subileus*, promjene boje jezika*, suhoća usta*, gastro-ezofagealna refluksna bolest*, gingivalna hiperplazija*, pankreatitis, opstrukcija izvodnog kanala parotidne žlijezde*, peptički ulkus*, peritonitis*
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	akne, pruritus
Manje često:	alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često:	artralgija
Često:	mialgija
Manje često:	artritis*, bolovi u leđima*, grčevi u mišićima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	povišenje kreatinina u krvi
Manje često:	hematurija*, renalna tubularna nekroza*, striktura uretre
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	impotencija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	astenija, umor, periferni edem, vrućica
Manje često:	bolest slična gripi, edemi nogu*, bol, tresavica*, žeđ*, slabost*
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Manje često:	kontuzija*

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

Napomena: Bolesnici s bubrežnim presatkom su bili liječeni s 1440 mg lijeka Mikofenolatna kiselina Accord dnevno do jedne godine. Slični profil nuspojava je viđen u *de novo* bolesnika i bolesnika na terapiji održavanja, ali je incidencija nuspojava bila niža u bolesnika na održavanju.

Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet

Osip i agranulocitoza su uočeni kao nuspojave u iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

<p style="text-align: center;">H A L M E D 28 - 10 - 2024 ODOBRENO</p>
--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina s učestalošću „manje često“ opisan je nakon stavljanja lijeka u promet kao paradokсна protuupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatом i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgiја, artritis, bol u mišićima i povišene razine upalnih biljega. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

Sljedeće dodatne nuspojave su pripisane derivatima MFK-a kao učinak klase:

Infekcije i infestacije

Ozbiljne, po život opasne infekcije, uključujući meningitis, infektivni endokarditis, tuberkulozu i atipičnu mikobakterijsku infekciju.

U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući lijek Mikofenolatna kiselina Accord, zabilježeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Neutropenija, pancitopenija.

Zabilježeni su slučajevi izolirane aplazije crvene krvne loze (PRCA) u bolesnika liječenih derivatima MFK-a (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji imunološkog sustava

Hipogamaglobulinemija je zabilježena u bolesnika koji su primali lijek Mikofenolatna kiselina Accord u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske bolesti pluća u bolesnika koji su liječeni mikofenolatnatrijem u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Bilo je i zabilježenih slučajeva bronhiektazija u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Izolirani slučajevi abnormalne morfologije neutrofila, uključujući stečenu Pelger-Huetovu anomaliju, primijećeni su u bolesnika liječenih derivatima MFK-a. Te promjene nisu povezane s oštećenom funkcijom neutrofila. Te promjene mogu sugerirati «lijevi pomak» u sazrijevanju neutrofila u hematološkim pretragama, koji se može greškom interpretirati kao znak infekcije imunosuprimiranih bolesnika, poput onih koji primaju lijek Mikofenolatna kiselina Accord.

Poremećaji probavnog sustava

Kolitis, CMV gastritis, perforacija crijeva, vrijedovi na želucu, vrijedovi na dvanaesniku.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

U bolesnica izloženih mikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

Kongenitalni poremećaji

Nakon stavljanja lijeka u promet primijećene su kongenitalne malformacije u djece bolesnica izloženih mikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima (vidjeti dio 4.6.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi namjernog ili slučajnog predoziranja lijekom Mikofenolatna kiselina Accord, ali nisu svi bolesnici doživjeli s tim povezane nuspojave.

U onim slučajevima predoziranja u kojima su bile zabilježene nuspojave, ti događaji odgovarali su poznatom sigurnosnom profilu klase (uglavnom krvne diskrazije, sepsa...) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). 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: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

MFK je potentni, selektivni, nekompetitivni i reverzibilni inhibitor inozin-monofosfat-dehidrogenaze te inhibira *de novo* put sinteze gvanozin nukleotida bez inkorporacije u DNK. Budući da je proliferacija T- i B-limfocita kritično ovisna o *de novo* sintezi purina, dok druge stanice mogu koristiti i alternativne puteve, time MFK ima potentniji citostatski učinak na limfocite, nego na druge stanice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Mikofenolatnatrij se poslije oralne primjene opsežno apsorbira. Vezano uz želučanu otpornost ovojnice tablete, vrijeme do maksimalne koncentracije MFK-a (T_{max}) je bilo otprilike 1,5 do 2 sata. Otprilike 10% ukupnih jutarnjih farmakokinetičkih profila je pokazalo odgođeni T_{max} , ponekad i za nekoliko sati, bez očekivanih posljedica na 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 lijeka Mikofenolatna kiselina Accord je bila proporcionalna dozi i linearna kroz raspon ispitivanih doza od 180 do 2160 mg.

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

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže za MFK je 50 litara. Mikofenolatna kiselina i glukuronid mikofenolatne 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, istodobna uporaba lijekova koji se jako vežu na bjelančevine). U bolesnika to može dovesti do povećanog rizika od nuspojava vezanih uz MFK.

Biotransformacija

MFK se metabolizira pretežno glukuronil-transferazom u fenolni glukuronid MFK-a, glukuronid mikofenolatne 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 lijeka Mikofenolatna kiselina Accord je pretvoreno u MFKG

putem presistenskog metabolizma. Poluvrijeme MFKG-a je dulje od MFK-a, iznosi otprilike 16 sati, a klirens mu je 0,45 l/sat.

Eliminacija

Poluvrijeme MFK-a je otprilike 12 sati, a klirens 8,6 l/sat. Iako su zanemarive količine MFK-a prisutne u mokraći (<1,0%), 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 lijeka Mikofenolatna kiselina Accord može se izmjeriti druga vršna koncentracija MFK-a, u skladu s reapsorpcijom dekonjugiranog MFK-a. Postoji velika varijabilnost u najnižim koncentracijama MFK-a koja je svojstvena preparatima s MFK-om, a visoke jutarnje najniže koncentracije lijeka ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) uočene su u otprilike 2% bolesnika liječenih lijekom Mikofenolatna kiselina Accord. Međutim, u svim ispitivanjima, AUC u stanju dinamičke ravnoteže (0-12h), koji je indikativan za ukupnu izloženost, pokazao je manju varijabilnost nego onaj koji odgovara najnižoj koncentraciji lijeka.

Farmakokinetika u pacijenata s bubrežnim presatkom i imunosupresijom baziranom na ciklosporinu

U Tablici 2 su prikazani srednji farmakokinetički parametri za MFK nakon primjene lijeka Mikofenolatna kiselina Accord. U ranom posttransplantacijskom razdoblju, srednji AUC i srednji C_{\max} za MFK bili su otprilike polovica onoga izmjereno šest mjeseci nakon presađivanja.

Tablica 2 Srednji (SD) farmakokinetički parametri za MFK nakon oralne primjene lijeka Mikofenolatna kiselina Accord u bolesnika s presatkom bubrega i imunosupresijom baziranom na ciklosporinu

Odrasle osobe kronično, višestruko doziranje 720 mg dvaput dnevno (studija ERLB 301) n=48	Doza	T_{\max}^* (sati)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{sati/ml}$)
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	Doza	T_{\max}^* (sati)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{sati/ml}$)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Djeca 450 mg/m ² jednokratna doza (Studija ERL 0106) n=16	Doza	T_{\max}^* (sati)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0- ∞ ($\mu\text{g} \times \text{sati/ml}$)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* medijan vrijednosti

Oštećenje funkcije bubrega

Čini se da je farmakokinetika MFK-a nepromijenjena u rasponu od normalne funkcije do odsutnosti funkcije bubrega. Nasuprot tomu, izloženost MFKG-u se povećava 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 bjelancevine plazme u prisutnosti visoke koncentracije ureje u krvi.

Oštećenje funkcije jetre

U dobrovoljaca s alkoholnom cirozom, hepatička parenhimalna bolest relativno nije imala utjecaja na proces 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 drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija i adolescenti

Dostupni su ograničeni podaci o uporabi lijeka Mikofenolatna kiselina Accord u djece i adolescenata. U gornjoj tablici 2 srednja (SD) farmakokinetika MFK-a je pokazana za pedijatrijske bolesnike (dobi 5-16 godina) sa stabilnim bubrežnim presatkom i imunosupresijom baziranom na ciklosporinu. Srednji AUC MFK-a pri dozi od 450 mg/m² bio je sličan onomu izmjenom u odraslih koji dobivaju 720 mg lijeka Mikofenolatna kiselina Accord. Srednji prividni klirens MFK-a je bio otprilike 6,7 l/sat/m².

Spol

U farmakokinetici lijeka Mikofenolatna kiselina Accord nema klinički značajne razlike među spolovima.

Starije osobe

Farmakokinetika u starijih osoba nije bila formalno ispitivana. Čini se 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 mikofenolatnatrijem na štakorima i miševima. Aplastična, regenerativna anemija uočena je kao toksičnost koja ograničava dozu u glodavaca izloženih MFK-u. Ocjena mijelograma pokazala je izraženo smanjenje broja eritroidnih stanica (polikromatskih eritroblasta i normoblasta) i o dozi ovisno povećanje slezene te povećanje ekstramedularne hematopoeze. Ti učinci su se javljali kod razina sustavne izloženosti koje su bile jednake ili manje od kliničke izloženosti s preporučenom dozom lijeka Mikofenolatna kiselina Accord od 1,44 g/dan u bolesnika s bubrežnim presatkom.

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

Čini se da je profil nekliničke toksičnosti mikofenolatne kiseline (u obliku natrijeve soli) u skladu s nuspojavama zabilježenim u kliničkim studijama koje sada daju značajnije sigurnosne podatke za populaciju bolesnika (vidjeti dio 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 za detekciju mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

Mikofenolatna 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_{max}) od one zamijećene u bolesnika s bubrežnim presatkom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 1,44 g lijeka Mikofenolatna kiselina Accord po danu.

Mikofenolatna 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 mikofenolatnom 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 0,05 puta kliničku izloženost kod doze od 1,44 g/dan lijeka Mikofenolatna kiselina Accord (vidjeti dio 4.6.).

U pre- i postnatalnom ispitivanju razvoja na štakorima, mikofenolatna kiselina (u obliku natrijeve soli) uzrokovala je odgođeno sazrijevanje (abnormalni pupilarni refleksi u ženki i prepucijalno odvajanje u mužjaka) kod najviše doze od 3 mg/kg koja je također uzrokovala malformacije.

Mikofenolatna kiselina (u obliku natrijeve soli) pokazala je fototoksični potencijal u *in vitro* 3T3 NRU analizi fototoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
povidon K30 (E1201)
talk (E553b)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica

180 mg:

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
trietilcitrat (E1505)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
natrijev hidrogenkarbonat (E500)
žuti željezov oksid (E172)
indigotin (E 132)
natrijev laurilsulfat (E487)

360 mg:

metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1
talk (E553b)
titanijev dioksid (E171)
trietilcitrat (E1505)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
natrijev hidrogenkarbonat (E500)
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)
natrijev laurilsulfat (E487)

Oznaka

šelak (E904)
crni željezov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Jačina 180 mg: 20, 50, 100, 120 i 250 želučanootpornih tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

Jačina 360 mg: 50, 100, 120 i 250 želučanootpornih tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U svrhu očuvanja cjelovitosti želučanootporne ovojnice, Mikofenolatna kiselina Accord tablete se ne smiju usitnjavati (vidjeti dio 4.2.).

Mikofenolatna kiselina je pokazala teratogene učinke (vidjeti dio 4.6). Ako je usitnjavanje lijeka Mikofenolatna kiselina Accord neophodno, potrebno je izbjegavati inhalaciju praška ili direktni kontakt praška s kožom ili sluznicom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Tasmowa 7, Varšava

Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mikofenolatna kiselina Accord 180 mg želučanootporne tablete: HR-H-499939322

Mikofenolatna kiselina Accord 360 mg želučanootporne tablete: HR-H-834810217

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23.03.2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. listopada 2024.