

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Myfortic 180 mg želučanootporne tablete

Myfortic 360 mg želučanootporne tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Myfortic 180 mg želučanootporna tableta sadrži 180 mg mikofenolatne kiseline u obliku natrijevog mikofenolata.

Jedna Myfortic 360 mg želučanootporna tableta sadrži 360 mg mikofenolatne kiseline u obliku natrijevog mikofenolata.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Myfortic 180 mg:

Laktoza: 45 mg po tableti.

Myfortic 360 mg:

Laktoza: 90 mg po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Myfortic 180 mg:

Zelena, filmom obložena okrugla tableta, koso odrezanih rubova, s utisnutom oznakom "C" na jednoj strani.

Myfortic 360 mg:

Svijetlo narančasto crvena, 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 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 natrijevog mikofenolata po sadržaju mikofenolatne 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 vidjeti dijelove 4.4 i 5.2.

U *de novo* bolesnika, primjena Myfortica mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja.

#### Posebne populacije

##### *Pedijatrijska populacija*

Dosadašnji raspoloživi podaci nisu dovoljni za utvrđivanje djelotvornosti i sigurnosti primjene Myfortica 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 Myfortica 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 Myfortica nije potreban.

#### Način primjene

Myfortic 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 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. Ako dođe do kontakta, treba temeljito oprati zahvaćeno područje sapunom i vodom, a oči isprati običnom vodom. To je potrebno zbog teratogenih učinaka mikofenolata.

### **4.3. Kontraindikacije**

Myfortic se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na natrijev mikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili mofetilmikofenolat, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Myfortic se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije.

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

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

Myfortic 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 Myfortic, 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 Myfortic 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 Myfortic 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 koje liječnici moraju uzeti u obzir prilikom postavljanja diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s oslabljenom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima.

Zabilježeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama u bolesnika koji su primali Myfortic u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Prijelaz s derivata MFK-a na neki drugi imunosupresiv u nekim je slučajevima rezultirao povratkom razina IgG-a u serumu na normalne vrijednosti. Bolesnicima na Myforticu 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 Myfortic 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 Myfortic 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 natrijev mikofenolat) 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 Myforticom smiju se samo poduzeti uz promatranje primatelja presatka kako bi se smanjio rizik odbacivanja organa (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji dobivaju Myfortic 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 Myfortic 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 Myfortica.

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, Myfortic je nužno oprezno davati bolesnicima s ozbiljnim aktivnim bolestima probavnog sustava.

Preporučeno je ne davati Myfortic 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. Myfortic 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 Myfortica s drugim imunosupresivima (npr. takrolimusom) nisu ispitani.

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

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

#### Teratogeni učinci

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi. Nakon izlaganja mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće prijavljeni su spontani pobačaj (stopa od 45% do 49%) i kongenitalne malformacije (procijenjena stopa od 23% do 27%). Stoga je Myfortic 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, provođenja testova na trudnoću) prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Myfortic. 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 Myfortic 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 13 mg natrija po tableti, što odgovara 0,65% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Za jačinu 360 mg tablete:

Ovaj lijek sadrži 26 mg natrija po tableti, što odgovara 1,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Myfortic sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

## **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 Myfortica 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 Myfortica zbog mogućeg natjecanja za tubularnu sekreciju.

Promjene u farmakokinetici MFKG-a vjerojatno nemaju klinički značaj kod 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 Myfortica 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 Myforticom 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 Myfortica 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 Myfortica i oralnih kontraceptiva.

#### Kolestiramin i lijekovi koji vežu žučne kiseline

Zbog mogućnosti smanjenja izloženosti MFK-u, a time i smanjenja djelotvornosti Myfortica, potreban je oprez kad se Myfortic 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 Myfortica 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 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 unakrsnom ispitivanju u bolesnika sa stabilnim bubrežnim presatkom određivana je farmakokinetika Myfortica 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, intra-individualna 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 Myfortica se mora provoditi prema kliničkoj situaciji. Kad se planira zamjena jednog inhibitora kalcineurina s drugim potrebno je provoditi pomni klinički nadzor.

#### Živa oslabljena cjepiva

Živa cjepiva se ne smije 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 Myfortic 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

Myfortic 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 nehotične 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 Myfortic, 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 nehotičnog 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 kod 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, kod djece bolesnica koje su bile izložene Myforticu 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;
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu;
- ageneze *septuma pellucidum*;
- ageneze 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 začecem djeteta.

#### Dojenje

MFK se izlučuje u mlijeko štakora. Nije poznato izlučuje li se Myfortic u majčino mlijeko. Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava na MFK u dojenčadi, Myfortic je kontraindiciran u dojlja (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost

Nisu provedena specifična ispitivanja s Myforticom 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 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 (vidjeti dio 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 primjenjivao u dozi od 1440 mg dnevno kroz 12 mjeseci, zajedno s ciklosporinom u mikroemulziji i kortikosteroidima. Tablica je složena prema organskim 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**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Vrlo često:	Virusne, bakterijske i gljivične infekcije
Često:	Infekcije gornjeg dišnog sustava, pneumonija
Manje često:	Infekcija rane, sepsa*, osteomijelitis*
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	



Manje često:	Papilomi kože*, bazocelularni karcinom*, Kaposijev sarkom*, limfoproliferativni poremećaj, skvamocelularni karcinom*
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Vrlo često:	Leukopenija
Često:	Anemija, trombocitopenija
Manje često:	Limfopenija*, neutropenija*, limfadenopatija*
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Vrlo često:	Hipokalcijemija, hipokalijemija, hiperuricemija
Često:	Hiperkalijemija, hipomagnezijemija
Manje često:	Anoreksija, hiperlipidemija, dijabetes melitus*, hiperkolesterolemija*, hipofosfatemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Vrlo često:	Anksioznost
Manje često:	Neuobičajeni snovi*, iskrivljena percepcija stvarnosti*, nesаница*
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često:	Omaglica, glavobolja
Manje često:	Tremor
<b>Poremećaji oka</b>	
Manje često:	Konjunktivitis*, zamućen vid*
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često:	Tahikardija, ventrikulske ekstrasistole
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Vrlo često:	Hipertenzija
Često:	Hipotenzija
Manje često:	Limfokela*
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Često:	Kašalj, dispneja,
Manje često:	Intersticijska bolest pluća, kongestija pluća*, piskanje pri disanju*, plućni edem*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
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*, promjena boje jezika*, suhoća usta*, gastro-ezofagealna refluksna bolest*, gingivalna hiperplazija*, pankreatitis, opstrukcija izvodnog kanala parotidne žlijezde*, peptički ulkus*, peritonitis*
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često:	Poremećene vrijednosti testova jetrene funkcije
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često:	Akne, pruritus
Manje često:	Alopecija
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Vrlo često:	Artralgija
Često:	Mialgija
Manje često:	Artritis*, bolovi u leđima*, grčevi u mišićima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Često:	Povišenje kreatinina u krvi
Manje često:	Hematurija*, renalna tubularna nekroza*, striktura uretre
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Manje često:	Impotencija*
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često:	Astenija, umor, periferni edem, vrućica

Manje često:	Bolest slična gripi, edemi nogu*, bol, tresavica*, žeđ*, slabost*
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
Manje često:	Kontuzija*

\* 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 incidencija nuspojava bila niža u bolesnika na održavanju.

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

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 Myfortic, 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 Myfortic u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja:

Zabilježeni su izolirani slučajevi intersticijske bolesti pluća u bolesnika koji su liječeni Myforticom 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 Myfortic.

#### 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).

#### 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 proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgiya, artritis, bol u

mišićima i povišene razine upalnih biljega. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

#### 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

### **4.9. Predoziranje**

Zabilježeni su slučajevi namjernog ili slučajnog predoziranja Myforticom, ali nisu svi bolesnici doživjeli s time 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: imunosupresiv, 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 putove, time MFK ima potentniji citostatski učinak na limfocite, nego na druge stanice.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Natrijev mikofenolat se poslije oralne primjene opsežno apsorbira. Vezano uz želučanu otpornost ovojnice tablete, vrijeme do maksimalne koncentracije MFK-a ( $T_{max}$ ) je bilo otprilike 1,5-2 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 bioraspodivnost 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 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 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 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). Kod bolesnika to može dovesti do povećanog rizika od nuspojava vezanih uz MFK.

### Biotransformacija

MFK se metabolizira uglavnom glukuronil-transferazom u fenolni glukuronid MFK-a, glukuronid mikofenolatne kiseline (MFKG). MFKG je predominantni 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 presistemskog 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 Myfortica 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 Myforticom. 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 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  $C_{\text{max}}$  za MFK bili su otprilike polovica onoga izmjenjenog 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	Doza	T <sub>max</sub> * (sati)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC 0-12 (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	Doza	T <sub>max</sub> * (sati)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC 0-12 (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	Doza	T <sub>max</sub> * (sati)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC 0 - ∞ (µg x sati/mL)
	450 mg/m <sup>2</sup>	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 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 funkcije 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.

#### Pedijatrijska populacija 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 pedijatrijske bolesnike (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. 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 natrijevim mikofenolatom 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 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 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 Myfortica 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 Myfortica (vidjeti dio 4.6).

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

Mikofenolatna kiselina (natrijeva sol) pokazala je fototoksični potencijal u *in vitro* 3T3 NRU analizi fototoksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra

kukuruzni škrob

povidon

krosopovidon

laktoza

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

Ovojnica – Myfortic 180 mg:

hipromelozaftalat  
titanijev dioksid (E 171)  
željezov oksid, žuti (E 172)  
indigotin (E 132)

Ovojnica – Myfortic 360 mg:

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**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Tablete su pakirane u PA/Al/PVC//Al blistere s 10 tableta u blisteru. Pakiranje sadrži 120 (12x10) tableta.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

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

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

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Radnička cesta 37 b  
10000 Zagreb

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

Myfortic 180 mg želučanootporne tablete: HR-H-505070647

Myfortic 360 mg želučanootporne tablete: HR-H-950094160

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. rujna 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. listopada 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

02. lipanj 2021.