

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

MYFORTIC

180 mg gastorozistentna tableta

360 mg gastorozistentna tableta

mikofenolna kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastorozistentna tableta sadržava 180 mg ili 360 mg mikofenolne kiseline (u obliku natrijevog mikofenolata).

Pomoćne supstance:

Laktoza: 45 mg ili 90 mg po tableti.

Za cjelokupni popis pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastorozistentna tableta.

180 mg: limun zelene boje, filmom obložena, okrugla tableta, sa koso odrezanim rubovima i utisnutim "C" na jednoj strani.

360 mg: svijetlo-narandžasta, filmom obložena, ovaloidna tableta oblika sa utisnutim "CT" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Myfortic je indikovano za profilaksu akutnog odbacivanja transplantata kod odraslih bolesnika koji su primili alogene bubrežne transplantate, a daje se u kombinaciji sa ciklosporinom i kortikosteroidima.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje Myforticom trebaju započinjati i provoditi ljekari kliničari s iskustvom u transplantaciji organa.

Doziranje

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

Za dodatne informacije o odgovarajućim terapijskim dozama natrijevog mikofenolata i mikofenolat mofetila, vidjeti poglavlja 4.4 i 5.2.

Kod *de novo* bolesnika, primjenu Myfortica treba započeti unutar 72 sata nakon transplantacije.

Specijalne populacije

Pedijatrijska populacija i adolescenti

Raspoloživi podaci nisu dovoljni za utvrđivanje podnošljivosti i učinkovitosti Myfortica kod djece i adolescenata. Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci za djecu sa bubrežnim transplantatom (vidjeti poglavlje 5.2).

Starije osobe

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

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika kod kojih se javlja zakašnjela postoperativna funkcija bubrežnog transplantata (vidjeti poglavlje 5.2).

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije < 25 mL/min/1,73 m²) trebaju biti pažljivo praćeni i dnevna doza Myfortica ne treba prelaziti 1440 mg.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s bubrežnim transplantatom koji imaju teško oštećenje jetre.

Liječenje tokom epizoda odbacivanja

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

Način primjene

Myfortic se može uzimati sa ili bez hrane. Bolesnici mogu izabrati jednu od te dvije mogućnosti, ali se moraju pridržavati odabrane mogućnosti (vidjeti poglavlje 5.2).

U svrhu očuvanja cjelovitosti gastrozistentne ovojnice, Myfortic tablete se ne trebaju usitnjavati.

Ako je usitnjavanje Myfortic tableta neophodno, potrebno je izbjegavati inhalaciju praška ili direktni kontakt praška s kožom ili sluznicom. Ako se ovaj kontakt ipak dogodi, trebalo bi taj dio detaljno oprati sapunom i vodom; oči isprati sa običnom vodom. Ovo bi se trebalo sprovesti zbog teratogenog djelovanja mikofenolata.

4.3. Kontraindikacije

Myfortic ne bi trebali koristiti pacijenti koji pokazuju preosjetljivost na natrijev mikofenolat, mikofenolnu kiselinu ili mikofenolat mofetil, ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1.

Myfortic ne bi trebale koristiti žene reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije.

Ne bi trebalo započeti terapiju Myforticom kod žena reproduktivne dobi bez predhodno urađenog testa na trudnoću kako bi se eliminisala nenamjerna upotreba u trudnoći (vidjeti poglavlje 4.6).

Myfortic ne bi trebalo koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija koja bi spriječila odbacivanje transplantata (vidjeti poglavlje 4.6).

Myfortic se ne bi trebao davati dojiljama (vidjeti poglavlje 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesnici koji su na imunosupresivnom režimu koji podrazumjeva kombinacije lijekova, uključujući Myfortic, izloženi su povećanom riziku razvijanja limfoma ili drugih malignosti, naročito kože (vidjeti poglavlje 4.8). Rizik je čini se prije povezan s jačinom i trajanjem imunosupresije nego upotrebom bilo koje posebne supstance. Da bi se smanjio rizik nastajanja karcinoma kože, općenito se savjetuje 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 prijave bilo kakve znakove infekcije, neočekivane masnice, krvarenja i bilo koje druge manifestacije depresije koštane srži.

Bolesnici na terapiji imunosupresivima koja uključuje Myfortic izloženi su povećanom riziku od oportunističkih infekcija, (bakterijskih, gljivičnih, virusnih i parazitskih), fatalnih infekcija i sepse (vidjeti 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 ljekari moraju uzeti u obzir prilikom postavljanja diferencijalne dijagnoze kod imunosuprimiranih bolesnika sa oslabljenom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima. Mikofenolna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezanih sa rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. U nekim od tih slučajeva, prelazak sa MFK derivata na alternativni imunosupresiv je rezultirao povratkom nivoa IgG u serumu na normalne vrijednosti. Bolesnicima koji primaju Myfortic, a kod kojih se razvijaju rekurentne infekcije, treba mjeriti nivo imoglobulina u serumu. U slučaju da dođe do trajne, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, potrebno je razmotriti mogućnost poduzimanja odgovarajućih kliničkih mjera, uzimajući u obzir snažne citostatske efekte mikofenolne kiseline na T- i B- limfocite.

Prijavljeni su slučajevi bronhiektazije kod bolesnika koji su primali Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. U nekim od tih slučajeva, prelazak sa MFK derivata na alternativni imunosupresiv je rezultirao poboljšanjem respiratornih simptoma. Rizik od pojave bronhiektazija bi mogao biti povezan za hipogamaglobulinemijom ili sa direktnim djelovanjem na pluća. Prijavljeni su i izolovani izvještaji intersticijske bolesti pluća (vidjeti poglavlje 4.8). Preporučuje se da se ispituju dokazi postojeće intersticijske bolesti pluća kod bolesnika kod kojih se javljaju perzistentni plućni simptomi, poput kašlja i dispneje.

Reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV) ili hepatitisa C (HCV) je zabilježena kod pacijenata koji su tretirani imunosupresivima, uključujući derivate mikofenolne kiseline (MPA) Myfortic i mikofenolat mofetil (MMF). Preporučuje se praćenje zaraženih pacijenata na kliničke i laboratorijske znake HBV ili HCV infekcije.

Slučajevi čiste aplazije crvenih krvnih ćelija (PRCA) su prijavljeni kod pacijenata tretiranih derivatima MFK (koji uključuju mikofenolat mofetil i natrijev mikofenolat) u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. Mehanizam za MFK induciranu PRCA nije poznat. PRCA se može smanjiti sniženjem doze ili prekidom terapije. Promjena u terapiji lijekom Myfortic se može poduzeti samo u prisustvu adekvatnog nadzora kod primaoca transplantata kako bi se smanjio rizik od odbacivanja grafta (vidjeti poglavlje 4.8).

Bolesnici koji dobivaju Myfortic trebaju biti praćeni zbog krvnih poremećaja (na primjer neutropenije ili anemije - vidjeti poglavlje 4.8), koja može biti povezana sa samom MFK, drugim lijekovima koje bolesnik uzima istovremeno, virusnim infekcijama ili nekom kombinacijom navedenog.

Bolesnicima koji uzimaju Myfortic treba određivati kompletnu krvnu sliku svake sedmice tokom prvog mjeseca, dva puta mjesečno za drugi i treći mjesec liječenja, zatim jednom mjesečno tokom prve godine.

Ako se razvije poremećaj krvi (na primjer neutropenija sa potpunim brojem neutrofila $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ili anemija), može biti potrebno privremeno ili trajno prekinuti primjenu Myfortica.

Bolesnike treba upozoriti da tokom liječenja s MFK vakcinisanje može biti manje učinkovito i da treba izbjegavati upotrebu živih vakcina (vidjeti poglavlje 4.5).

Vakcinisanje protiv gripe može biti korisno. Ljekari trebaju pratiti nacionalne smjernice za vakcinisanje protiv gripe.

Obzirom da su derivati MFK povezani s povećanom pojavom neželjenih dejstava probavnog sistema, uključujući rijetke slučajeve ulceracije gastrointestinalnog trakta te krvarenja i perforacije, Myfortic treba davati oprezno bolesnicima s ozbiljnim aktivnim bolestima probavnog sistema.

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

Mikofenolna kiselina (u obliku natrijeve soli) i mikofenolat mofetil 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 istovremene primjene s terapijom indukcije, kao što su anti-T-limfocitni globulin ili baziliksimumab. Djelotvornost i sigurnost primjene Myfortica s drugim imunosupresivnim supstancama (npr. takrolimusom) nisu ispitani.

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

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

Terapija lijekom Myfortic se ne smije započeti dok se ne utvrdi negativni test na trudnoću. Prije početka terapije Myforticom, tokom terapije i šest sedmica nakon završetka terapije potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju (vidjeti poglavlje 4.6).

Teratogeni učinci

Mikofenolat je snažan humani teratogen. Prijavljivani su slučajevi spontanih pobačaja (stopa od 45 do 49%) i kongenitalnih malformacija (procijenjena stopa od 23 do 27%) zbog upotrebe mikofenolat mofetila tokom trudnoće. Stoga, upotreba Myfortica je kontraindicirana u trudnoći osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija koja bi spriječila odbacivanje transplantata. Ženskim pacijenticama sa reproduktivnim potencijalom bi se trebala skrenuti pažnja na rizike i na preporuke navedene u poglavlju 4.6 (npr. metode kontracepcije, testiranje na trudnoću) prije započinjanja terapije, tokom terapije, te nakon terapije Myforticom. Ljekari se trebaju pobrinuti da žene koje koriste mikofenolat razumiju kako to može naškoditi djetetu, potrebu djelotvorne kontracepcije, te nužnost razgovora sa ljekarom ukoliko postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti poglavlje 4.6)

Zbog robusnih kliničkih dokaza koji pokazuju visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mikofenolat mofetil koristi u trudnoći, treba se truditi da se izbjegne trudnoća tokom liječenja Stoga, žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti bar jedan pouzdan vid kontracepcije (vidjeti dio 4.3) prije početka terapije sa Myforticom, tokom terapije i tokom 6 sedmica nakon završetka terapije; osim ako je apstinencija odabrana metoda kontracepcije. Dva komplementarna oblika kontracepcije istovremeno su preferirana da se smanji potencijal za kontraceptivnu grešku i neplaniranu trudnoću.

Za kontraceptivni savjet za muškarce vidjeti dio 4.6

Dodatne mjere opreza

Pacijenti ne bi trebali donirati svoju krv tokom terapije te najmanje 6 sedmica nakon prestanka terapije mikofenolatom.

Muškarci ne bi trebali donirati sjemenu tečnost tokom terapije te najmanje 90 dana nakon prekida terapije mikofenolatom.

Myfortic sadrži natrijum. Ovaj lijek sadrži 13 mg natrijuma po tableti Myfortic 180 mg i 26 mg natrijuma po tableti Myfortic 360 mg, što je ekvivalentno 0,65 % od WHO preporuka za maksimalni dnevni unos od 2 g natrijuma za odraslu osobu za 180 mg Myfortic, odnosno što je ekvivalentno 1,3 % od WHO preporuka za maksimalni dnevni unos od 2 g natrijuma za odraslu osobu za 360 mg Myfortic.

Ekscipijenti sa poznatim djelovanjem:

Myfortic sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošljivosti galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne trebaju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Između MFK i drugih lijekova primijećene su sljedeće interakcije:

Aciklovir i ganciklovir

Nije ispitivan potencijal za mijelosupresiju kod bolesnika koji istovremeno primaju Myfortic i aciklovir ili ganciklovir. Više plazmatske koncentracije MFKG-a (glukoronid mikofenolne kiseline) i aciklovira/ganciklovira mogu se očekivati kod istovremene primjene Myfortica i aciklovira/ganciklovira što je moguće rezultati kompeticije za tubularnu sekreciju.

Promjene u farmakokinetici MFKG-a vjerovatno nemaju klinički značaj kod bolesnika sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Kod bolesnika sa oštećenjem bubrega moguće je povećanje plazmatske

koncentracije MFKG-a i aciklovira/ganciklovira; treba se pridržavati preporuka za doziranje aciklovira/ganciklovira i takve bolesnike pažljivo pratiti.

Gastroprotektivne supstance

Antacidi koji sadrže magnezij i aluminij:

Istovremeno davanje Myfortica i jednokratne doze antacida koji sadrže magnezij i aluminij rezultira 37%-nim smanjenjem AUC MFK i 25%-nim smanjenjem C_{max} MFK. Antacidi koji sadrže magnezij i aluminij mogu se primjenjivati intermitentno za liječenje povremenih dispepsija. Međutim, hronična svakodnevna upotreba antacida koji sadrže magnezij i aluminij s Myforticom se ne preporučuje zbog mogućeg smanjenja izloženosti MFK i smanjene učinkovitosti.

Inhibitor protonske pumpe:

Kod zdravih dobrovoljaca, nisu bile uočene nikakve promjene u farmakokinetici MFK-a nakon istovremene primjene Myfortica i pantoprazola u dozi od 40 mg dvaput na dan tokom četiri prethodna dana. Nema dostupnih podataka o drugim inhibitorima protonske pumpe primijenjenim u visokim dozama.

Oralni kontraceptivi

Studije interakcije mikofenolat mofetila s oralnim kontraceptivima nisu pokazale interakciju. Uzimajući u obzir metabolički profil MFK, ne očekuju se interakcije između Myfortica i oralnih kontraceptiva.

Holestiramin i lijekovi koji vežu žučne kiseline

Potreban je oprez kod istovremene primjene sa lijekovima ili terapijama koji mogu da vežu žučne kiseline, na primjer jonski izmjenjivači ili oralni aktivni ugalj zbog mogućnosti da se smanji izloženost MFK i time efikasnost lijeka Myfortic.

Ciklosporin

Kod ispitivanja bolesnika sa stabilnim bubrežnim transplantatom, utvrđeno je da ravnotežne doze Myfortica ne utiču na farmakokinetiku ciklosporina. Ciklosporin smanjuje sistemsku izloženost MFK-u kada se daje istovremeno s mikofenolat mofetilom. Kada se daje istovremeno s Myforticom, ciklosporin također može smanjiti koncentraciju MFK-a (za otprilike 20%, ekstrapolirano prema podacima za mikofenolat mofetil), no tačan obim 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

Kod kalcineurin unakrsnog ispitivanja kod stabilnih pacijenata sa transplantatom bubrega, farmakokinetika lijeka Myfortic je mjerena u ravnotežnom stanju za vrijeme tretmana lijekom Neoral i takrolimus. Srednja vrijednost MFK AUC je bila 19% viša (90% CI: -3, +47), dok je srednja vrijednost MFAG AUC bila oko 30% niža (90% CI: 16, 42) tokom terapije takrolimusom u poređenju 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.

Žive oslabljene vakcine

Žive vakcine ne treba davati bolesnicima s oštećenim imunološkim odgovorom. Odgovor antitijela na druge vakcine može biti smanjen.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Trudnoća se mora izbjegavati dok se uzima mikofenolat. Stoga, žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti bar jedno pouzdano kontracepcijsko sredstvo (vidjeti dio 4.3) prije nego krenu sa terapijom, tokom terapije i 6 sedmica nakon prestanka terapije Myforticom; osim ako apstinencija nije odabrani metod kontracepcije. Dva komplementarna oblika kontracepcije istovremeno su preferirana.

Trudnoća

Myfortic je kontraindiciran tokom trudnoće osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija koja bi spriječila odbacivanje transplantata.

Terapiju ne bi trebalo započinjati bez da se obezbijedi negativan test na trudnoću kako bi se eliminisala nenamjerna upotreba u trudnoći.

Ženskim pacijenticama sa reproduktivnim potencijalom, na početku terapije, trebalo bi se dati na znanje povećan rizik od gubitka trudnoće i kongenitalnih malformacija, te se moraju savjetovati vezano za planiranje i prevenciju trudnoće.

Prije započinjanja terapije Myforticom, žene reproduktivne dobi trebaju imati dva negativna serumska i urinska testa na trudnoću sa osjetljivošću od najmanje 25 mIU/ml kako bi se eliminisala nenamjerna izloženost embrija mikofenolatu. Preporučuje se da se drugi test treba uraditi 8 - 10 dana nakon prvog testa. Za transplantate od preminulih donora, ako nije moguće izvesti dva testa 8 - 10 dana razmaka prije nego počne tretman (zbog vremena procijene dostupnosti organa za transplantaciju), test trudnoće se mora provesti odmah prije početka liječenja, a sljedeći test 8 - 10 dana poslije. Testovi na trudnoću bi se trebali ponovo uraditi kada god je to klinički potrebno (drugim riječima, nakon bilo kojeg nepridržavanja vezano za kontracepciju). Rezultati svih testova na trudnoću bi se trebali diskutovati sa pacijentom. Ukoliko se desi trudnoća, pacijenima se savjetuje da se odmah obrate svom ljekaru.

Mikofenolat je snažan humani teratogen, sa povećanim rizikom od spontanih pobačaja i kongenitalnih malformacija u slučaju izlaganja tokom trudnoće:

- Spontani pobačaji su zabilježeni u 45 do 49 % trudnica koje su bile izložene djelovanju mikofenolat mofetila, u poređenju sa zabilježenom incidencom između 12 i 33 % kod pacijentica koje su podvrgnute transplantaciji organa a kao terapiju su koristile druge imunosupresive.
- Na osnovu literaturnih podataka, u 23 - 27 % slučajeva došlo je do malformacija u živorođenih beba kod žena koje su u trudnoći bile izložene djelovanju mikofenolat mofetila (u poređenju sa 2 do 3 % živorođenih beba u ukupnoj populaciji te apsoksimativno 4 do 5 % živorođenih beba od pacijentica podvrgnutih transplantaciji organa koje su koristile druge imunosupresive a ne mikofenolat mofetil.

Kongenitalne malformacije, uključujući zabilježene slučajeve multiplih malformacija, su praćene kod djece pacijenata koji su koristili Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima tokom trudnoće. Najčešće su bile zabilježene sljedeće malformacije:

- Abnormalnosti uha (npr. nepravilno formirano ili potpuno odsustvo vanjskog), atrezija vanjskog slušnog kanala (srednjeg uha);
- Facijalne malformacije kao što su rascijep usne, rascijep nepca, mikrognatija i hipertelorizam orbita;
- Abnormalnosti oka (npr. nedostatak dijelova tkiva u strukturama koje formiraju oko);
- Kongenitalna srčana bolest kao što su atrijalni i ventrikularni septalni defekti;
- Malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- Traheo-ezofagealne malformacije (npr. atrezija ezofagusa);
- Malformacije nervnog sistema kao što je spina bifida;
- Bubrežne abnormalnosti.

Dodatno, zabilježeni su slučajevi sljedećih malformacija:

- Mikroftalmija
- Kongenitalna cista horoidnog pleksusa;
- Ageneza septum pellucidum-a;
- Ageneza olfaktornog nerva.

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

Muškarci

Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećanje rizika od malformacija ili pobačaja prateći izloženost oca mikofenolat mofetilu.

MFK je snažni teratogen. Nije poznato da li se MFK nalazi u sjemenu. Kalkulacije bazirane na životinjskim podacima su pokazale da je maksimalna količina MFK koja se može potencijalno prenijeti na ženu toliko niska da je malo vjerovatno da ima efekta. Mikofenolat je pokazao da je genotoksičan u životinjskim studijama u koncentracijama koje premašuju humanu terapeutsku izloženost malim

marginama, tako da rizik od genotoksičnih efekata na spermatozoide ne može u potpunosti biti isključen.

Sljedeće mjere opreza su predložene: seksualno aktivnim muškim bolesnicima ili njihovim ženskim partnerima se preporučuje da koriste pouzdanu kontracepciju tokom tretmana muških bolesnika i 90 dana nakon prestanka uzimanja mikofenolata. Muške bolesnike sa reproduktivnim potencijalom koji žele postati očevi treba upoznati sa o potencijalnim rizicima sa kvalifikovanim zdravstvenim radnikom.

Dojenje

Ograničeni su podaci koji pokazuju da se mikofenolna kiselina izlučuje u ljudsko mlijeko. Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih neželjenih efekata MFA na dojenčad, Myfortic je kontraindiciran kod dojilja (vidjeti poglavlje 4.3).

Plodnost

Nisu provedena specifična ispitivanja sa Myforticom kod ljudi kako bi se ocijenili učinci na plodnost. U ispitivanju plodnosti kod mužjaka i ženki pacova nisu uočeni učinci do doze od 40 mg/kg za mužjake odnosno 20 mg/kg za ženke (vidjeti poglavlje 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Myfortic ima manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sljedeća neželjena dejstva predstavljaju neželjena dejstva lijeka iz kliničkih studija.

Malignosti

Kod bolesnika koji dobivaju imunosupresive, uključujući kombinacije lijekova, te uključujući MFK, postoji povećani rizik nastajanja limfoma i drugih malignosti, naročito kože (vidjeti poglavlje 4.4). Limfoproliferativna bolest ili limfom razvili su se kod 2 *de novo* (0,9%) pacijenta i kod 2 pacijenta na održavanju terapije lijekom Myfortic (1,3%) do jedne godine. Ne-melanomski karcinom kože pojavio se u 0,9% *de novo* i 1,8% bolesnika sa koji su dobivali Myfortic do jedne godine; ostali tipovi maligniteta su se pojavili kod 0,5% *de novo* i 0,6% pacijenata na terapiji održavanja.

Oportunističke

infekcije

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

Starije osobe

Kod starijih bolesnika općenito postoji povećani rizik za pojavu neželjenih reakcija na lijek zbog imunosupresije.

Ostala neželjena dejstva

Tabela 1 ispod sadrži neželjena dejstva za koja se smatra da su moguća ili vjerovatno povezana s MFK, a prijavljena su u kontrolisanim kliničkim studijama kod bolesnika s transplantiranim bubregom u kojima se Myfortic davao u dozi od 1440 mg dnevno tokom 12 mjeseci, zajedno sa ciklosporinom u mikroemulziji i kortikosteroidima. Tabela je složena u skladu sa standardnim MedDRA organskim sistemima.

Neželjena dejstva su razvrstana prema sljedećim kategorijama:

Veoma česta	(≥1/10)
Česta	(≥1/100 do <1/10)
Povremena	(≥1/1 000 do <1/100)
Rijetka	(≥1/10 000 do <1/1 000)
Veoma rijetka	(<1/10 000)

Tabela 1

Infekcije i infestacije	
Veoma česti	Virusne, bakterijske i gljivične infekcije
Česti	Infekcije gornjih dišnih puteva, pneumonija
Povremeni	Infekcija rane, sepsa*, osteomijelitis*
Dobročudne, zloćudne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)	
Povremeni	Papilomi kože*, bazocelularni karcinom*, Kaposijev sarkom*, limfoproliferativni poremećaj, skvamocelularni karcinom*
Krvni poremećaji i poremećaji limfnog sistema	
Veoma česti	Leukopenija
Česti	Anemija, trombocitopenija
Povremeni	Limfopenija*, neutropenija*, limfadenopatija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Veoma česti	Hipokalcemija, hipokalemija, hiperuricemija
Česti	Hiperkalemija, hipomagnezemija
Povremeni	Anoreksija, hiperlipidemija, diabetes mellitus*, hiperholesterolemija*, hipofosfatemija
Psihijatrijski poremećaji	
Veoma česti	Anksioznost
Povremeni	Abnormalni snovi*, poremećena percepcija*, insomnija*
Poremećaji nervnog sistema	
Česti	Vrtoglavica, glavobolja
Povremeni	Tremor
Poremećaji oka	
Povremeni	Konjuktivitis*, zamućen vid*
Srčani poremećaji	
Povremeni	Tahikardija, ventrikularna ekstrasistola*
Vaskularni poremećaji	
Veoma česti	Hipertenzija
Česti	Hipotenzija
Povremeni	Limfokela*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Česti	Kašalj, dispneja
Povremeni	Intersticijska bolest pluća, kongestija pluća*, šištanje prilikom disanja*, plućni edem*
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma česti	Dijareja
Česti	Abdominalna distenzija, bol u abdomenu, konstipacija, dispepsija, nadutost, gastritis, mučnina, povraćanje
Povremeni	Osjetljivost abdomena, gastrointestinalno krvarenje, podrigivanje, halitoza*, ileus*, ulceracije usana*, ezofagitis*, subileus*, diskoloracija jezika*, suha usta*, gastro-ezofagealna refluksna bolest*, gingivalna hiperplazija*, pankreatitis, opstrukcija izvodnog kanala parotidne žlijezde*, peptički ulcer*, peritonitis*
Hepatobilijarni poremećaji	
Česti	Abnormalni testovi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česti	Akne, pruritus
Povremeni	Alopecija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma česti	Artralgija
Česti	Mijalgija
Povremeni	Artritis*, bol u leđima*, grčevi u mišićima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Česti	Povišenje kreatinina u krvi
Povremeni	Hematurija*, renalna tubularna nekroza*, striktura uretre
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeni	Impotencija*
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	
Česti	Astenija, umor, periferni edem, pireksija
Povremeni	Simptomi slični gripi, edemi donjih ekstremiteta*, bol, ukočenost*, žed*

	slabost*
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Povremeni	Kontuzije*

*neželjena dejstva prijavljena samo kod jednog (od 372) bolesnika

Napomena: Bolesnici s bubrežnim transplantatima su bili liječeni s 1440 mg Myfortica dnevno do jedne godine. Slični profil je viđen kod *de novo* i bolesnika na terapiji održavanja transplantanta, ali je učestalost niža kod bolesnika na održavanju.

Neželjena dejstva nakon stavljanja lijeka u promet:

Poremećaji krvi i limfnog sistema: agranulocitoza.

Poremećaji imunološkog sistema: reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: osip.

Sljedeća neželjena dejstva su pripisana derivatima mikofenolne kiseline kao učinak klase:

Infekcije i infestacije:

Ozbiljne, životno-ugrožavajuće infekcije, uključujući meningitis, infektivni endokarditis, tuberkulozu, i atipičnu mikrobakterijsku infekciju. Kod bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući Myfortic, zabilježeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom i progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom (vidjeti poglavlje 4.4).

Opšti poremećaji i uvjeti na mjestu primjene:

De novo sinteza inhibitora purina povezanih sa akutnim upalnim sindromom sa neobičnom učestalošću je opisan sa postmarketinškog iskustva kao paradoksalno pro upalnom reakcijom povezanom sa mofetil mikofenolatom i mikofenolnom koju karakteriziraju vrućica, artralgiya, artritis, bolovi u mišićima i povišeni markeri upale. Izvještaji iz literature pokazuju brzo poboljšanje nakon prestanka uzimanja lijeka.

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Neutropenija, pancitopenija.

Slučajevi čiste aplazije crvenih krvni ćelija (PRCA) su prijavljeni kod pacijenata tretiranih MFK derivatima (vidjeti poglavlje 4.4.).

Poremećaji imunog sistema:
Zabilježeni su slučajevi hipogamaglobulinemije kod bolesnika koji su primali Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Zabilježeni su izolovani slučajevi intersticijske bolesti pluća kod bolesnika koji su primali Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. Također postoje izvještaji o bronhiektaziji u kombinaciji sa drugim imunosupresivima.

Izolovani slučajevi abnormalne morfologije neutrofila, uključujući stečenu Pelger-Huetovu anomaliju, primijećeni su kod bolesnika liječenih derivatima MFK-a. Te promjene nisu povezane sa oštećenom funkcijom neutrofila. Te promjene mogu ukazivati na «lijevi pomak» u sazrijevanju neutrofila u hematološkim istraživanjima, koji se može greškom interpretirati kao znak infekcije imunosupresiranih bolesnika poput onih koji primaju Myfortic.

Gastrointestinalni poremećaji:

Kolitis, CMV gastritis, perforacija crijeva, želučani ulkus, duodenalni ulkus.

Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja

Prijavljivani su slučajevi spontanih pobačaja kod pacijentica koje su bile izložene djelovanju mikofenolata, naročito u prvom trimestru trudnoće (vidjeti poglavlje 4.6).

Kongenitalni poremećaji

Kongenitalne malformacije su praćene i posmatrane kod djece čiji su roditelji bili izloženi djelovanju mikofenolata u kombinaciji sa drugim imunosupresivima (vidjeti poglavlje 4.6).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Zabilježeni su slučajevi namjernog ili slučajnog predoziranja Myforticom, ali nisu svi bolesnici doživjeli s time povezane štetne događaje.

U onim slučajevima predoziranja u kojima su bili zabilježeni štetni događaji, ti događaji odgovarali su poznatom sigurnosnom profilu klase (uglavnom krvne diskrazije, sepsa...) (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.8).

Iako se može koristiti dijaliza da bi se uklonio neaktivni metabolit MFKG, pri tome se ne može očekivati uklanjanje klinički značajne količine aktivne MFK. To je velikim dijelom zbog veoma visokog vezanja MFK na bjelančevine plazme, 97%. Interferirajući s enterohepatičnom cirkulacijom MFK, supstance koje vežu žučne kiseline kao što je holestiramin, mogu smanjiti sistemsku izloženost MFK.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: imunosupresiv
ATC šifra: L04AA06

MFK je snažni, 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 ćelije mogu koristiti i alternativne puteve, to MFK ima jači citostatski učinak na limfocite nego na druge ćelije.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Natrij-mikofenolat se poslije oralne primjene dobro apsorpira. U skladu sa gastrozistentnom ovojnicom tablete, vrijeme do maksimalne koncentracije (T_{max}) MFK 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.

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

U poređenju sa stanjem natašte, jednokratno davanje 720 mg Myfortica s vrlo masnim obrokom (55 g masnoće, 1000 kalorija) nema učinka na sistemsku izloženost MFK (AUC) koja je najvažniji

farmakokinetički parametar povezan s učinkovitošću. Međutim, postojalo je smanjenje od 33% u maksimalnoj koncentraciji MFK (C_{max}). Osim toga, T_{lag} i T_{max} bili su odgođeni prosječno 3-5 sati, a nekoliko bolesnika imalo je T_{max} i preko 15 sati. Učinak hrane na Myfortic može dovesti do preklapanja apsorpcije iz jednog intervala doziranja u drugi. Taj učinak se nije, međutim, pokazao klinički značajnim.

Distribucija

Volumen distribucije u ravnotežnom stanju za MFK je 50 litara. Mikofenolna kiselina i glukuronid mikofenolne kiseline snažno se vežu na bjelančevine plazme, 97% i 82%. Slobodna koncentracija MFK se može povećati u stanjima smanjenog vezanja na bjelančevine (uremija, zatajenje jetre, hipoalbuminemija, istovremena upotreba lijekova koji se snažno vežu na bjelančevine). To može dovesti do povećanog rizika od neželjenih dejstava vezanih uz MFK.

Biotransformacija

MFK se metabolizira primarno preko glukuronil transferaze da bi se formirao fenolni glukuronid MFA, glukuronid mikofenolne kiseline (MFKG). MFKG je predominantni metabolit MFA i ne pokazuje biološku aktivnost. Kod pacijenata sa stabilnih bubrežnim transplantatom na imunosupresiji sa ciklosporinom za mikroemulziju, oko 28% doze oralnim putem je prevedeno u MFKG preko presistemskog metabolizma. Poluživot MFKG je duži nego onaj kod MFK, oko 16 sati uz klirens 0,45 l/sat.

Eliminacija

Poluživot MFK-a je otprilike 12 sati, a klirens 8,6 l/sat. Iako su zanemarive količine mikofenolne kiseline prisutne u urinu (< 1,0%), veći dio mikofenolne kiseline je eliminiran preko urina kao MFKG. MFKG izlučen preko žuči je dostupan za dekonjugaciju preko crijevne flore. MFK nastao ovom dekonjugacijom se zatim može reapsorbirati. Oko 6 do 8 sati nakon doziranja lijeka Myfortic, može se izmjeriti druga maksimalna koncentracija MFA, u skladu sa reapsorpcijom dekonjugirane MFA.

Postoji velika varijabilnost u najnižim koncentracijama MFK-a koja je karakteristična za preparate 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 kod bolesnika sa bubrežnim transplantatima i imunosupresiji baziranoj na ciklosporinu

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

Tabela 2 Srednji (SD) farmakokinetički parametri za MFK nakon oralne primjene Myfortica kod bolesnika s bubrežnim transplantatima i imunosupresiji baziranoj na ciklosporinu

Odrasli Hronično, višestruko doziranje 720 mg dva puta dnevno (Studija ERLB 301) n=48	Doza	T_{max}^* (sati)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{sat/ml}$)
14 dana nakon transplantacije	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 mjeseca nakon transplantacije	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 mjeseci nakon transplantacije	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Odrasli Hronično, višestruko doziranje 720 mg dvaput dnevno 18 mjeseci nakon transplantacije (studija ERLB 302) n=18	Doza	T_{max}^* (sati)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{sat/ml}$)
	702 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-∞ ($\mu\text{g} \times \text{sat/ml}$)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* medijan vrijednosti

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

Kod dobrovoljaca sa alkoholnom cirozom, hepatička parenhimalna bolest nije imala srazmjernog uticaja na procese jetrene glukuronidacije MFK-a. Učinci hepatičke bolesti na taj proces vjerovatno ovise o određenoj bolesti. Ipak, jetrena bolest sa predominantnim oštećenjem žuči, kao što je primarna bilijarna ciroza, može pokazati drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija i adolescenti

Dostupni su ograničeni podaci o upotrebi lijeka Myfortic kod djece. U gornjoj Tabeli 2 srednja (SD) farmakokinetika MFA je pokazana za djecu (dobi 5-16 godina) sa stabilnim bubrežnim transplantatima i imunosupresiji baziranoj na ciklosporinu. Srednji AUC mikofenolne kiseline pri dozi od 450 mg/m² je bio viši nego kod tipičnih mjerenja kod odraslih pacijenata koji primaju 720 mg lijeka Myfortic. Srednji prividni klirens mikofenolne kiseline je bio oko 6,7 L/sat/m².

Spol

U farmakokinetici Myfortica nema klinički značajne razlike među spolovima.

Starije osobe

Farmakokinetika kod starijih nije bila formalno ispitivana. Izloženost MFK ne varira do klinički značajnog stepena u starijih ljudi.

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Hematopoetski i limfni sistem su bili primarno zahvaćeni sistemi tokom studija toksičnosti ponavljanih doza provedenih s natrijevim mikofenolatom na pacovima i miševima. Aplastična, regenerativna anemija uočena je kao toksičnost koja ograničava dozu kod glodavaca izloženih MFK-u. Procjena mijelograma pokazala je izraženo smanjenje broja eritroidnih ćelija (polihromatskih eritroblasta i normoblasta) i o dozi ovisno povećanje slezene te povećanje ekstramedularne hematopoeze. Ti učinci se javljaju kod vrijednosti sistemske izloženosti koji su jednaki ili manji od kliničke izloženosti sa preporučenom dozom Myfortica od 1,44 g/dan kod bolesnika sa bubrežnim transplantatima.

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

Neklinički profil toksičnosti mikofenolne kiseline (u obliku natrijeve soli) je u skladu sa neželjenim efektima viđenih u kliničkim ispitivanjima na ljudima, što sada daje relevantnije podatke za populaciju bolesnika (vidjeti poglavlje 4.8.).

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

Mikofenolna kiselina (u obliku natrijeve soli) nije bila tumorogena kod pacova i miševa. Najviša ispitivana doza u studijama kancerogenosti na životinjama dovela je do otprilike 0,6 - 5 puta veće sistemske izloženosti (AUC ili C_{max}) od one primijećene u bolesnika s bubrežnim transplantatom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 1,44 g Myfortica po danu.

Mikofenolna kiselina (u obliku natrijeve soli) ne utiče na plodnost muških ili ženskih pacova do doza kod kojih su primijećene opšta toksičnost i embriotoksičnost.

U teratološkoj studiji sa mikofenolat natrijem kod pacova, već kod doze od 1 mg/kg, primijećene su malformacije potomstva, uključujući anoftalmiju, egzencefaliju i pupčanu kilu. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosi 0,05 puta veću učestalost kod doze od 1.44 g/dan lijeka Myfortic (vidjeti poglavlje 4.6.).

U pre- i postnatalnom ispitivanju razvoja na štakorima, mikofenolna kiselina (natrijeva so) 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.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra:

Kukuruzni škrob

Povidon

Krospovidon

Laktoza

Silicij-dioksid, koloidni bezvodni

Magnezij-stearat

Ovojnica:

Hipromeloza-ftalat

Titan dioksid (E 171)

Željezo oksid, žuti (E 172)

Indigo karmin (E 132) (samo 180 mg)

Željezo oksid, crveni (E172) (samo 360 mg)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

120 (12X10) tableta u PA/Al/PVC//Al blister pakovanju.

6.6. Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

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

Mikofenolna kiselina je pokazala teratogene učinke (vidjeti poglavlje 4.6).

Ako je usitnjavanje Myfortic tableta neophodno, potrebno je izbjegavati inhalaciju praška ili direktni kontakt praška s kožom ili sluznicom.

Bilo koji neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka

Lek d.d., PE PROIZVODNJA LENDA
Trimlini 2D, Lendava, 9220
Slovenija

Novartis
Pharmaceutical
Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57,
Ljubljana, 1000,
Slovenija

Novartis
Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts
Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Novartis BA d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Myfortic, gastrorezistentna tableta, 120 x 180 mg: 04-07.3-2-11352/22 od 01.03.2024
Myfortic, gastrorezistentna tableta, 120 x 360 mg: 04-07.3-2-11353/22 od 01.03.2024

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

07.02.2025.