**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Myfortic, 180 mg, gastrorezistentna tableta

Myfortic, 360 mg, gastrorezistentna tableta

INN: mikofenolna kiselina

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Aktivna supstanca: mikofenolat natrijum.

*Myfortic, 180 mg, gastrorezistentna tableta*: Jedna tableta sadrži 180 mg mikofenolne kiseline u obliku mikofenolat natrijuma.

*Myfortic, 360 mg, gastrorezistentna tableta*: Jedna tableta sadrži 360 mg mikofenolne kiseline u obliku mikofenolat natrijuma.

Pomoćna supstanca sa poznatim dejstvom: laktoza, bezvodna.

*Myfortic, 180 mg, gastrorezistentna tableta*: Jedna tableta sadrži 45 mg laktoze, bezvodne.

*Myfortic, 360 mg, gastrorezistentna tableta*: Jedna tableta sadrži 90 mg laktoze, bezvodne.

Za spisak svih ekscipijenasa, pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Gastrorezistentna tableta.

*Myfortic, 180 mg, gastrorezistentna tableta*:

Okrugle, fasetiranih ivica, svijetlozelene boje, filmom obložene tablete koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku "C".

*Myfortic, 360 mg, gastrorezistentna tableta*:

Duguljaste, blijedo narandžastocrvene boje, filmom obložene tablete koje na jednoj strani imaju utisnutu oznaku"CT".

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

Myfortic je indikovan za profilaksu akutnog odbacivanja transplantata kod pacijenata koji su primili alogeni bubrežni transplantat, a daje se u kombinaciji sa ciklosporinom i kortikosteroidima.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Myfortic moraju započeti i sprovoditi adekvatno obučeni ljekari specijalisti sa iskustvom u transplantaciji organa.

Doziranje

Preporučena doza je 720 mg dva puta dnevno (dnevna doza 1440 mg ). Po sadržaju mikofenolne kiseline (MFK) ova doza mikofenolat natrijuma odgovara 1g mikofenolat mofetila dva puta dnevno (dnevna doza 2 g).

Za dodatne informacije o odgovarajućim terapijskim dozama mikofenolat natrijuma i mikofenolat mofetila, vidjeti djelove 4.4 i 5.2.

Kod *de novo* pacijenata, primjenu lijeka Myfortic treba započeti u roku od 72 sata nakon transplantacije.

Posebne populacije

*Pedijatrijska populacija*

Dostupni podaci nijesu dovoljni za utvrđivanje bezbjednosti i efikasnosti primjene lijeka Myfortic kod djece i adolescenata. Postoje ograničeni farmakokinetički podaci za pedijatrijske pacijente sa presađenim bubregom (vidjeti dio 5.2).

*Starije osobe*

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

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata koji imaju postoperativno odloženu funkciju bubrežnog grafta (vidjeti dio 5.2).

Pacijente sa teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min•l,73 m2) treba pažljivo pratiti i dnevna doza lijeka Myfortic ne treba prelaziti 1440 mg.

*Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa presađenim bubregom koji imaju teško oštećenje jetre.

Liječenje tokom odbacivanja

Odbacivanje bubrežnog transplantata ne dovodi do promjena u farmakokinetici mikofenolne kiseline (MFK); nije potrebno smanjivanje doze ili obustava primjene lijeka Myfortic.

Način primjene

Lijek Myfortic se može uzimati sa ili bez hrane. Pacijenti mogu izabrati bilo koju opciju ali treba da se pridržavaju izabrane opcije (vidjeti dio 5.2).

U svrhu očuvanja gastrorezistentnog sloja, Myfortic tablete se ne smiju lomiti.

Kada je neophodno lomiti Myfortic tabletu, potrebno je izbjegavati inhalaciju praha ili direktan kontakt praha sa kožom ili sluzokožom. Ako se ovaj kontakt ipak dogodi, detaljno operite sapunom i vodom; isperite oči sa običnom vodom. Ovo je zbog teratogenog djelovanja mikofenolata.

**4.3. Kontraindikacije**

Lijek Myfortic ne treba da koriste pacijenti koji pokazuju preosjetljivost na mikofenolat natrijum, mikofenolnu kiselinu ili mikofenolat mofetil ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Lijek Myfortic ne treba da koriste žene u reproduktivnom periodu koje ne koriste visoko efikasne metode kontracepcije.

Terapiju lijekom Myfortic ne treba započeti kod žena u reproduktivnom periodu bez prethodno urađenog testa na trudnoću kako bi se eliminisala nenamerna upotreba u trudnoći (vidjeti dio 4.6).

Lijek Myfortic ne treba koristiti u trudnoći, osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija za sprječavanje odbacivanja transplantanta (vidjeti dio 4.6).

Lijek Myfortic ne treba davati ženama koje doje (vidjeti dio 4.6).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Pacijenti koji su na imunosupresivnom režimu koji uključuje kombinaciju ljekova, uključujući i lijek Myfortic, izloženi su povećanom riziku od razvoja limfoma i drugih maligniteta, posebno na koži (vidjeti dio 4.8). Izgleda da je rizik vezan za intenzitet i trajanje imunosupresije prije nego za primjenu bilo kog specifičnog lijeka. Da bi se smanjio rizik od nastanka karcinoma kože, savjetuje se ograničavanje izlaganja sunčevoj svjetlosti i UV svjetlosti nošenjem zaštitne odjeće i korišćenjem krema za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom.

Pacijente koji primaju lijek Myfortic treba upozoriti da odmah izvijeste svoga ljekara o bilo kakvim znakovima infekcije, neočekivanim modricama, krvarenjima ili bilo kojim drugim manifestacijama depresije kostne srži.

Pacijenti koji se liječe imunosupresivima, uključujući i lijek Myfortic, imaju povećan rizik od nastanka oportunističkih infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih i protozoalnih), infekcija sa smrtnim ishodom i sepse (vidjeti dio 4.8). Među oportunističkim infekcijama su BK virusna nefropatija i JC virusna progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Ove infekcije su često povezane sa visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i mogu dovesti do ozbiljnih ili stanja sa smrtnim ishodom koje ljekari moraju uzeti u obzir prilikom postavljanja diferencijalne dijagnoze kod imunosupresivnih pacijenata sa pogoršanjem renalne funkcije ili neurološkim simptomima. Mikofenolna kiselina ima citostatski efekat na B- i T- limfocite, te stoga može doći do povećanja težine COVID-19 i treba razmotriti odgovarajuću kliničku akciju.

Postoje izvještaji o hipogamaglobulinemiji povezanoj sa rekurentnim infekcijama koje su se javljale kod pacijenata koji su uzimali lijek Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. U nekim od ovih slučajeva, prelazak sa MFK derivata na alternativne imunosupresive, doveo je do vraćanja koncentracija IgG u serumu na normalu. Pacijentima na terapiji lijekom Myfortic kod kojih se razvila rekurentna infekcija treba izmjeriti serumske imunoglobuline. U slučaju stalno prisutne, klinički značajne hipogamaglobulinemije, treba razmotriti odgovarajuću kliničku terapiju uzimajući u obzir potentni citostatski efekat mikofenolne kiseline na T-i B-limfocite.

Postoje izvještaji o bronhiektazijama kod pacijenata koji su uzimali lijek Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. U nekim od ovih slučajeva, prelazak sa MFK derivata na druge imunosupresive, doveo je do poboljšanja respiratornih simptoma. Rizik od bronhiektazija može biti povezan sa hipogamaglobulinemijom ili sa direktnim efektom na pluća. Takođe postoje pojedinačni izvještaji o intersticijumskoj plućnoj bolesti (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se da pacijenti koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja, budu ispitani radi dokazivanja postojeće intersticijumske plućne bolesti.

Prijavljivana je reaktivacija hepatitisa B (HBV) ili hepatitisa C (HCV) kod pacijenata koji su na terapiji imunosupresivima, uključujući derivate mikofenolne kiseline (MFK) – lijek Myfortic i mikofenolat mofetil (MFM). Preporučuje se praćenje inficiranih pacijenata zbog kliničkih i laboratorijskih znakova HBV ili HCV infekcija.

Slučajevi izlolovane aplazije crvene loze (PRCA, od eng. *pure red cell aplasia*) prijavljeni su kod pacijenata liječenih derivatima mikofenolne kiseline (koji uključuju mikofenolat mofetil i mikofenolat natrijum) u kombinaciji sa drugim imunosupresivnim ljekovima. Mehanizam izolovane aplazije crvene loze izazvan derivatima mikofenolne kiseline je nepoznat. Izolovana aplazija crvene loze može nestati sa sniženjem doze ili obustavom terapije. Izmjene terapije lijekom Myfortic treba sprovesti pod adekvatnim nadzorom primaoca transplantata kako bi se smanjio rizik od odbacivanja grafta (vidjeti dio 4.8).

Pacijente koji primaju lijek Myfortic treba pratiti zbog krvnih poremećaja (npr. neutropenije ili anemije- vidjeti dio 4.8), koji mogu biti vezani za primjenu mikofenolne kiseline, ljekova koji se primjenjuju istovremeno, virusnih infekcija ili kombinacije ovih uzroka.

Pacijentima koji uzimaju lijek Myfortic treba svake nedjelje tokom prvog mjeseca kontrolisati kompletnu krvnu sliku, dvaput mjesečno tokom drugog i trećeg mjeseca liječenja, potom jednom mjesečno tokom prve godine.

U slučaju razvoja krvnih poremećaja (npr. neutropenija sa apsolutnim brojem neutrofila < 1,5 × 103/mikrolitara ili anemija) može biti potreban privremen ili trajni prekid primjene lijeka Myfortic.

Pacijente treba upozoriti da tokom liječenja mikofenolnom kiselinom, vakcinacije mogu da budu manje efikasne, a da primjenu živih atenuisanih vakcina treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Vakcinacija protiv gripa može biti od značaja. Ljekari treba da konsultuju nacionalne vodiče u vezi sa vakcinacijom protiv gripa.

Pošto su derivati mikofenolne kiseline dovođeni u vezu sa povećanom incidencom neželjenih događaja u digestivnom sistemu, uključujući i rijetke slučajeve ulceracija, krvavljenja i perforacija u gastrointestinalnom traktu, lijek Myfortic treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa teškom aktivnom bolešću digestivnog sistema.

Preporučeno je da se lijek Myfortic ne primjenjuje istovremeno sa azatioprinom, jer istovremena primjena ova dva lijeka nije ispitana.

Mikofenolna kiselina (u obliku natrijumove soli) i mikofenolat mofetil se ne smiju bez razloga zamjenjivati ili izmjenjivati s obzirom da imaju različite farmakokinetičke profile.

Lijek Myfortic se primjenjuje u kombinaciji sa kortikosteroidima i ciklosporinom.

Postoji ograničeno iskustvo istovremene primjene sa terapijom indukcije kao što su anti-T-limfocitni globulin ili baziliksimab. Efikasnost i bezbjednost primjene lijeka Myfortic sa drugim imunosupresivnim ljekovima (na primjer, takrolimus) nisu ispitivane.

Istovremena primjena lijeka Myfortic sa ljekovima koji utiču na enterohepatičnu cirkulaciju, na primjer holestiramin ili aktivni ugalj, može dovesti do sub-terapijske sistemske izloženosti mikofenolnoj kiselini i smanjene efikasnosti.

Lijek Myfortic je inhibitor IMPDH (inozin- monofosfat- dehidrogenaze). Zbog toga ga treba izbjegavati kod pacijenata sa rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin-guanin-fosforibozil-transferaze (HGPRT) kao kod Lesch-Nyhan i Kelley-Seegmiller sindroma.

Terapija lijekom Myfortic se ne smije započinjati dok se ne dobije negativan test na trudnoću. Moraju se koristiti efikasne metode kontracepcije prije početka liječenja lijekom Myfortic, tokom liječenja i tokom šest nedjelja nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Teratogeni efekti

Mikofenolat je snažan humani teratogen. Prijavljeni su slučajevi spontanih pobačaja (stopa od 45 do 49%) i kongenitalnih malformacija (procijenjena stopa od 23 do 27%) zbog primjene mikofenolat mofetila u toku trudnoće. Zbog toga, primjena lijeka Myfortic je kontraindikovana u trudnoći osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija koja bi spriječila odbacivanje transplantata. Pacijentkinje sa reproduktivnim potencijalom treba upozoriti na rizike i na preporuke navedene u dijelu 4.6 (npr. metode kontracepcije, testiranje na trudnoću) prije započinjanja terapije, tokom i nakon terapije lijekom Myfortic. Ljekari treba da osiguraju da žene koji uzimaju mikofenolat razumeju rizik štetnosti po dijete, potrebu djelotvorne kontracepcije, i potrebu da odmah kontaktiraju ljekara ukoliko postoji mogućnost trudnoće.

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

Zbog robusnosti kliničnih dokaza koji pokazuju visok rizik od pobačaja i kongenitalnih malformacija kada se mikofenolat-mofetil primjenjuje tokom trudnoće, potrebno je preduzeti sve mjere kako bi se izbjegla trudnoća tokom terapije. Stoga, žene u reproduktivnom periodu prije započinjanja terapije lijekom Myfortic, tokom terapije i 6 nedjelja nakon završetka terapije moraju da koriste najmanje jedan oblik kontracepcije koji je pouzdan (vidjeti dio 4.3); osim ako je apstinencija odabrana metoda kontracepcije. Preporučuje se istovremena primjena dva međusobno komplemetarna oblika kontracepcije kako bi se smanjila mogućnost neuspjeha kontracepcije i neželjene trudnoće.

Za savjete za kontracepciju kod muškaraca vidjeti dio 4.6.

Dodatne mjere opreza

Pacijenti ne treba da doniraju krv tokom terapije i najmanje 6 nedjelja nakon prestanka terapije mikofenolatom. Muškarci ne treba da doniraju sjemenu tečnost tokom terapije i najmanje 90 dana nakon prekida terapije mikofenolatom.

Lijek Myfortic sadrži natrijum.

Ovaj lijek sadrži 13 mg natrijuma u jednoj tableti lijeka od 180 mg, što je ekvivalentno 0,65% od maksimalne dnevne količine od 2 g natrijuma za odrasle koju preporučuje Svetska zdravstvena organizacija.

Ovaj lijek sadrži 26 mg natrijuma u jednoj tableti lijeka od 360 mg, što je ekvivalentno 1,3% od maksimalne dnevne količine od 2 g natrijuma za odrasle koju preporučuje Svetska zdravstvena organizacija.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Lijek Myfortic sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze, ne treba da primjenjuju ovaj lijek.

**4.5. Interakcije sa drugim ljekovima i druge vrste interakcija**

Prijavljene su sljedeće interakcije između mikofenolne kiseline i drugih ljekova:

Aciklovir i ganciklovir

Nijesu ispitivani potencijalni efekti istovremene primjene lijeka Myfortic i aciklovira ili ganciklovira na supresiju kostne srži. Povišene koncentracije MPAG (glukuronid mikofenolne kiseline) i aciklovira/ganciklovira mogu se očekivati kada se aciklovir/ganciklovir i lijek Myfortic primjenjuju istovremeno, zbog moguće kompeticije za tubularnu sekreciju.

Promjene u farmakokinetici glukuronid mikofenolne kiseline su vjerovatno bez kliničkog značaja kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. U slučaju oštećenja funkcije bubrega, moguće je povećanje koncentracije u plazmi i glukouronid mikofenolne kiseline i aciklovira/ganciklovira; treba se pridržavati preporuka za doziranje aciklovira/ganciklovira i takve pacijente treba pažljivo pratiti.

Gastroprotektivni ljekovi:

*Antacidi koji sadrže magnezijum i aluminijum:*

Istovremena primjena lijeka Myfortic i pojedinačne doze antacida koji sadrže magnezijum i aluminijum rezultuje sa smanjenjem PIK za 37% mikofenolne kiseline i smanjenjem maksimalne koncentracije mikofenolne kiseline za 25%. Antacidi koji sadrže magnezijum i aluminijum mogu se primjenjivati intermitentno za liječenje povremenih dispepsija. Međutim, hronična svakodnevna primjena antacida koji sadrže magnezijum i aluminijum sa lijekom Myfortic se ne preporučuje zbog mogućeg smanjenja izloženosti MFK-u i smanjene efikasnosti.

*Inhibitori protonske pumpe:*

Kod zdravih ispitanika, nije opažena promjena u farmakokinetici mikofenolne kiseline nakon istovremene primjene lijeka Myfortic i pantoprazola primijenjenog u dozi od 40 mg dva puta dnevno tokom četiri prethodna dana. Nema dostupnih podataka za ostale inhibitore protonske pumpe primijenjene u visokim dozama.

Oralni kontraceptivi:

Studije interakcije između mofetilmikofenolata i oralnih kontraceptiva nijesu pokazale interakcije. Uzimajući u obzirom metabolički profil mikofenolne kiseline, ne očekuju se interakcije između lijeka Myfortic i oralnih kontraceptiva.

Holestiramin i ljekovi koji vezuju žučne kiseline:

Potreban je oprez prilikom istovremene primjene holestiramina ili ljekova koji vezuju žučnu kiselinu, na primjer sekvestrati žučne kiseline ili oralni aktivni ugalj, zbog mogućnosti smanjenja izloženosti MKF-u i time umanjenja efikasnosti lijeka Myfortic.

Ciklosporin:

Kad je interakcija proučavana kod stabilnih pacijenata sa bubrežnim transplantatom, na farmakokinetiku ciklosporina nije uticala koncentracija lijeka Myfortic u stanju ravnoteže. Poznato je da ciklosporin smanjuje izloženost MFK-u kada se isovremeno primjenjuje sa mikofenolat mofetilom. Kada se primjenjuje sa lijekom Myfortic, ciklosporin može da smanji koncentraciju mikofenolne kiseline (za približno 20%, izvedeno iz podataka sa mikofenolat mofetilom), ali pravi obim ovog smanjenja nije poznat jer takve interakcije nijesu ispitivane. Međutim, kako su sprovedene studije efikasnosti u kombinaciji sa ciklosporinom, ova interakcija ne dovodi do promjene preporuka za doziranje lijeka Myfortic. U slučaju prekida ili obustavljanja primjene ciklosporina, doziranje lijeka Myfortic treba ponovo procijeniti u odnosu na imunosupresivni režim.

Takrolimus:

U ukrštenoj studiji sa kalcineurinom kod stabilnih pacijenata sa bubrežnim transplantatom, određivana je farmakokinetika lijeka Myfortic u ravnotežnom stanju tokom terapije lijekom Neoral i takrolimusom. Srednja PIK za mikofenolnu kiselinu bila je 19% viša (90% Cl: -3, +47), dok je srednja PIK glukouronida mikofenolne kiseline bila za oko 30% niža (90% Cl: 16, 42) tokom liječenja takrolimusom u poređenju sa liječenjem lijekom Neoral. Dodatno, intraindividualna varijabilnost PIK mikofenolne kiseline među ispitanicima se udvostručila prelaskom sa primjene lijeka Neoral na takrolimus. Kliničari treba da uzmu u obzir ovo povećanje PIK mikofenolne kiseline i intraindividualne varijabilnosti, a podešavanje doziranja lijeka Myfortic treba sprovoditi prema kliničkoj situaciji. Potrebno je vršiti pažljivo kliničko praćenje kada se planira prelazak sa jednog inhibitora kalcineurina na drugi.

Žive atenuisane vakcine:

Žive vakcine se ne smiju primjenjivati kod pacijenata sa oštećenim imunim odgovorom. Odgovor antitijela na druge vakcine može biti umanjen.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene u reproduktivnom dobu

Mora se izbjeći trudnoća tokom uzimanja mikofenolata. Stoga, žene sa reproduktivnim potencijalom moraju koristiti najmanje jedan oblik kontracepcije koji je pouzdan (vidjeti dio 4.3) prije početka, tokom i još šest nedjelja nakon terapije lijekom Myfortic; osim ukoliko je apstinencija odabrani metod kontracepcije. Preporučuje se istovremena primjena dva komplementarna oblika kontracepcije.

Trudnoća

Lijek Myfortic je kontraindikovan u trudnoći osim ako ne postoji odgovarajuća alternativna terapija koja bi spriječila odbacivanje transplantata. Terapiju ne treba započinjati bez potvrde negativanog rezultata testa na trudnoću kako bi se isključila nenamjerna upotreba u trudnoći.

Pacijentkinje sa reproduktivnim potencijalom, na početku terapije, treba upozoriti na povećan rizik od gubitka trudnoće i kongenitalnih malformacija, i savetovati na prevenciju i planiranje trudnoće.

Prije započinjanja terapije lijekom Myfortic, žene u reproduktivnom periodu treba da imaju 2 negativna testa na trudnoću, dobijena iz uzoraka iz seruma ili urina sa osjetljivošću testa od najmanje 25 mili i.j/ml kako bi se isključila nenamjerna izloženost embriona mikofenolatu. Preporučuje se da drugi test treba uraditi 8 – 10 dana nakon prvog testa. U slučaju transplantata dobijenih od donora koji su preminuli, ukoliko nije moguće sprovesti dva testiranja u razmaku od 8 do 10 dana prije započinjanja terapije (zbog vremena dostupnosti organa za transplantaciju), test na trudnoću se mora izvesti neposredno prije započinjanja terapije i naredno testiranje izvršiti nakon 8-10 dana. Testove na trudnoću treba ponoviti kada je klinički potrebno (npr. nakon bilo kog nepridržavanja kontracepciji). Rezultate svih testova na trudnoću treba diskutovati sa pacijentom. Ukoliko se desi trudnoća, pacijentima 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 prijavljeni kod 45 do 49 % trudnica koje su bile izložene djelovanju mikofenolat mofetilu, u poređenju sa prijavljenom incidencom između 12 i 33 % kod pacijentkinja pri transplantaciji organa koje su na terapiji drugim imunosupresivima a ne mikofenolat mofetilom.
* Na osnovu literaturnih podataka, kod 23 – 27 % slučajeva došlo je do malformacija kod živorođenih beba kod žena koje su tokom trudnoće bile izložene djelovanju mikofenolat mofetilu (u poređenju sa 2 do 3 % živorođenih beba u ukupnoj populaciji i približno 4 do 5 % živorođenih beba kod pacijentkinja pri transplantaciji organa koje su na terapiji drugim imunosupresivima a ne mikofenolat mofetilom).

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

* Poremećaji na nivou uha (npr. nepravilno formirano ili potpuno odsustvo spoljnjeg uha), atrezija spoljašnjeg ušnog kanala (srednje uho);
* Facijalne malformacije kao što su rascjep usne, rascjep nepca, mikrognacija i hipertelorizam orbita;
* Poremećaji na nivou oka (npr. coloboma);
* Kongenitalna srčana bolest kao što su atrijalni i ventrikularni septalni defekti;
* Malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
* Traheo-ezofagusne malformacije (npr. atrezija ezofagusa);
* Malformacije nervnog sistema kao što je spina bifida;
* Bubrežne abnormalnosti.

Dodatno, prijavljeni su izolovani slučajevi sledećih malformacija:

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

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

Muškarci

Ograničeni klinički dokazi ne ukazuju na povećani rizik od malformacija ili pobačaja koji prate izloženost mikofenolat-mofetilu očeva.

Mikofenolna kiselina je snažan teratogen. Nije poznato da li je mikofenolna kiselina prisutna u sjemenoj tečnosti. Proračuni koji se zasnivaju na podacima dobijenim kod životinja pokazuju da maksimalna količina mikofenolne kiseline koja bi se potencijalno prenosila na žene je toliko niska da je mala vjerovatnoća da bi to imalo efekta. Za mikofenolat je pokazano da je u maloj mjeri genotoksičan u ispitivanjima na životinjama u koncentracijama koje prevazilaze terapijsku izloženost ljudi, tako da se ne može u potpunosti isključiti rizik od genotoksičnog efekta na spermatozoide.

Stoga se preporučuju sljedeće mjere predostrožnosti: seksualno aktivne muške pacijente ili njihove partnerke savjetovati da koriste pouzdani oblik kontracepcije za vrijeme liječenja muškog pacijenta i još najmanje 90 dana nakon prestanka primjene mikofenolata. Muški pacijenti sa reproduktivnim potencijalom treba da budu svjesni potencijalnog rizika u slučaju da postanu očevi i potrebno je da o tome razgovaraju sa kvalifikovanim zdravstvenim stručnjakom.

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolna kiselina izlučuje u humano mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih štetnih posljedica mikofenolne kiseline kod dojene odojčadi, lijek Myfortic je kontraindikovan kod dojilja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Posebne studije koje bi procijenile uticaj lijeka Myfortic na plodnost ljudi nijesu sprovedene. U studiji plodnosti mužjaka i ženki pacova nijesu primijećeni efekti do doza od 40 mg/kg za mužjake odnosno 20 mg/kg za ženke (vidjeti dio 5.3).

**4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama**

Lijek Myfortic ima manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

**4.8. Neželjena dejstva**

Sljedeća neželjena dejstva obuhvataju neželjene reakcije na lijek iz kliničkih studija:

Maligniteti

Pacijenti koji primaju imunosupresivnu terapiju sa kombinacijama ljekova, uključujući mikofenolnu kiselinu, izloženi su povećanom riziku od razvoja limfoma i drugih maligniteta, naročito kože (vidjeti dio 4.4). Limfoproliferativna bolest ili limfom su se razvili kod 2 *de novo* (0,9%) pacijenata i kod 2 pacijenta na terapiji održavanja (1,3%), koji su primali lijek Myfortic do jedne godine. Nemelanomski karcinomi kože javili su se kod 0,9% *de novo* i 1,8% pacijenata na terapiji održavanja koji su primali Myfortic do jedne godine; ostali tipovi maligniteta javili su se kod 0,5% *de novo* i 0,6% pacijenata na terapiji održavanja.

Oportunističke infekcije

Svi pacijenti sa transplantom izloženi su povećanom riziku od oportunističkih infekcija; rizik se povećavao sa ukupnim imunosupresivnim opterećenjem (vidjeti dio 4.4). Najčešće oportunističke infekcije kod *de novo* pacijenata sa bubrežnim transplantom koji su primali lijek Myfortic sa drugim imunosupresivima, u kontrolisanim kliničkim studijama sa pacijentima sa bubrežnim transplantom, praćenim jednu godinu, bile su citomegalovirus (CMV), kandidijaza i herpes simpleks. CMV infekcije (serologija, viremija ili bolest) su bile prijavljene kod 21,6% *de novo* i 1,9% pacijenata sa bubrežnim transplantom na terapiji održavanja.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti generalno imaju veći rizik od neželjenih reakcija na lijek zbog imunosupresije.

Ostale neželjene reakcije na lijek

Tabela 1 sadrži neželjene reakcije za koje se smatra da su moguće ili vjerovatno vezane sa primjenom lijeka Myfortic, a koje su zabilježene u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata sa presađenim bubregom, gde je lijek Myfortic primjenjivan u dozi od 1440 mg/dan tokom 12 mjeseci, zajedno sa ciklosporin mikroemulzijom i kortikosteroidima. Sastavljena je prema sistemima organa u skladu sa MedDRA klasifikacijom.

Neželjene reakcije su razvrstane prema sljedećim kategorijama:

Veoma česte (≥1/10)

Česte (≥ 1/100 i < 1/10)

Povremene (≥ 1/1000 i < 1/100)

Rijetke (≥1/10 000 i <1/1000)

Veoma rijetke (≥ 1/10 000)

**Tabela 1**

|  |
| --- |
| **Infekcije i infestacije** |
| Veoma česte  | Virusne, bakterijske i gljivične infekcije |
| Česte  | Infekcije gornjeg respiratornog trakta, pneumonija |
| Povremene  | Infekcija rane, sepsa\*, osteomijelitis\* |
| **Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)** |
| Povremene  | Papilom kože \*, bazocelularni karcinom\*, Kapošijev sarkom\*, limfoproliferativni poremećaj, karcinom skvamoznih ćelija\* |
| **Poremećaji krvi i limfnog sistema** |
| Veoma česte | Leukopenija |
| Česte  | Anemija, trombocitopenija |
| Povremene  | Limfopenija\*, neutropenija\*, limfadenopatija\* |
| **Poremećaji metabolizma i ishrane** |
| Veoma česte | Hipoklacemija, hipokalemija, hiperurikemija  |
| Česte  | Hiperkalemija, hipomagnezemija  |
| Povremene  | Anoreksija, hiperlipidemija, dijabetes melitus\*, hiperholesterolemija\*, hipofosfatemija |
| **Psihijatrijski poremećaji**  |
| Veoma česte | Anksioznost  |
| Povremene | Abnormalni snovi\*, poremećena percepcija stvarnosti\*, nesanica\* |
| **Poremećaji nervnog sistema** |
| Česte  | Vrtoglavica , glavobolja |
| Povremene  | Tremor  |
| **Poremećaji oka** |
| Povremene  | Konjunktivitis\*, zamućen vid\*  |
| **Kardiološki poremećaji** |
| Povremene | Tahikardija, ventrikularne ekstrasistole |
| **Vaskularni poremećaji** |
| Veoma česte  | Hipertenzija  |
| Česte  | Hipotenzija  |
| Povremene  | Limfocele\* |
| **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji** |
| Česte  | Kašalj, dispneja |
| Povremene  | Intersticijumska plućna bolest, plućna kongestija\*, šištanje pri disanju\*, plućni edem\* |
| **Gastrointestinalni poremećaji** |
| Veoma česte | Dijareja |
| Česte  | Abdominalna distenzija, abdominalni bol, konstipacija, dispepsija, flatulencija, gastritis, mučnina, povraćanje |
| Povremene  | Abdominalna osjetljivost, gastrointestinalna hemoragija , podrigivanje, halitoza\*, ileus\*, ulceracija usne\*, ezofagitis\*, subileus\*, promjena boje jezika\*, suva usta\*, gastroezofagusna refluksna bolest\*, hiperplazija gingiva\*, pankreatitis, opstrukcija izvodnog kanala parotidne žljezde\*, peptički ulkus\*, peritonitis\* |
| **Hepatobilijarni poremećaji** |
| Česte  | Abnormalni funkcionalni testovi jetre |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** |
| Česte  | Akne, pruritus |
| Povremene  | Alopecija  |
| **Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva** |
| Veoma česte | Artralgija  |
| Česte  | Mialgija  |
| Povremene  | Artritis\*, bol u leđima\*, mišićni grčevi |
| **Poremećaji bubrega i uriniarnog sistema** |
| Česte  | Povećanje kreatinina u krvi |
| Povremene  | Hematurija\*, nekroza bubrežnih tubula\*, suženje uretre |
| **Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki** |
| Povremene  | Impotencija\* |
| **Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene**  |
| Česte | Astenija, zamor, periferni edemi, pireksija |
| Povremene  | Bolest slična gripu, edem donjih udova\*, bol, ukočenost\*, žeđ\*, slabost\* |
| **Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije** |
| Povremene  | Kontuzija\* |

\* događaj prijavljen samo kod jednog pacijenta (od 372).

Napomena: pacijenti sa presađenim bubregom liječeni su sa 1440 mg lijeka Myfortic dnevno do jedne godine. Sličan profil je viđen kod pacijenata *de novo*  i kod pacijenata na terapiji održavanja, mada je incidenca neželjenih reakcija težila da bude niža kod pacijenata na održavanju.

Neželjene reakcije u periodu nakon stavljanja lijeka u promet:

Poremećaji krvi i limfnog sistema: Agranulocitoza

Poremećaji imunog sistema: Hipersenzitivna reakcija (uključujući anafilaksu)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: Osip

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka: Povremeno se javljao de novo akutni inflamatorni sindrom povezan sa inhibitorima sinteze purina koji je opisan u postmarketinškom iskustvu kao paradoksalna proinflamatorna reakcija povezana sa mikofenolat mofetilom i mikofenolnom kiselinom, koji se karakteriše povišenom tjelesnom temperaturom, artralgijom, artritisom, bolom u mišićima i povišenim zapaljenskim markerima. Izvještaji o slučajevima u literaturi su pokazali brzo poboljšanje koje prati obustavu primjene lijeka.

Sljedeće neželjene reakcije pripisuju se jedinjenjima mikofenolne kiseline kao klasni efekat:

Infekcije i infestacije:

Ozbiljne, životno ugrožavajuće infekcije, uključujući meningitis, infektivni endokarditis, tuberkulozu i atipičnu mikobakterijsku infekciju. Kod pacijenata liječenih imunosupresivima, uključujući i lijek Myfortic zabilježeni su slučajevi nefropatije povezane sa BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane sa JC virusom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Neutropenija, pancitopenija.

Slučajevi izolovane aplazije crvene loze (PRCA) su prijavljeni kod pacijenata koji su liječeni derivatima mikofenolne kiseline (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji imunskog sistema:

Hipogamaglobulinemija je prijavljivana kod pacijenata koji su uzimali lijek Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Postoje pojedinačni izvještaji o intersticijumskoj plućnoj bolesti kod pacijenata na terapiji lijekom Myfortic u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. Takođe postoje izvještaji o bronhiektazijama u kombinaciji sa drugim imunosupresivima.

Primijećeni su izolovani slučajevi abnormalne morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju, kod pacijenata liječenih derivatima mikofenolne kiseline. Ove promjene nijesu povezane sa oštećenom funkcijom neutrofila. Ove promjene mogu navesti na „pomjeranje ulijevo“ u sazrijevanju neutrofila u hematološkim testovima, što se može pogrešno protumačiti kao znak infekcije kod imunosuprimiranih pacijenata, kao što su oni koji primjenjuju lijek Myfortic.

Gastrointestinalni poremećaji:

Kolitis, CMV gastritis, perforacija crijeva, gastrični ulkusi, duodenalni ulkusi.

Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja:

Prijavljivani su slučajevi spontanih pobačaja kod pacijentkinja koje su bile izložene djelovanju mikofenolata, uglavnom u prvom trimestru trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Kongenitalni poremećaji:

Kongenitalne malformacije su zabilježene kod djece čiji su roditelji bili izloženi djelovanju mikofenolata u kombinaciji sa drugim imunosupreisvima (vidjeti dio 4.6).

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

Prijavljivanje neželjenih dejstava nakon dobijanja dozvole je od velikog značaja jer obezbjeđuje kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik primjene lijeka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za ljekove i medicinska sredstva (CInMED):

Institut za ljekove i medicinska sredstva

Odjeljenje za farmakovigilancu

Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

[www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)

nezeljenadejstva@cinmed.me

putem IS zdravstvene zaštite

QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:

****

**4.9. Predoziranje**

Prijavljeni su slučajevi namjernog ili slučajnog predoziranja lijekom Myfortic, ali nijesu svi pacijenti doživjeli sa time povezane neželjene događaje.

U onim slučajevima predoziranja gdje su prijavljeni neželjeni događaji, ti događaji su spadali u poznati bezbjednosni profil klase (uglavnom krvne diskrazije, sepsa...) (vidjeti djelove 4.4 i 4.8).

Mada se može primijeniti dijaliza za uklanjanje neaktivnog metabolita glukouronid mikofenolne kiseline, ne može se očekivati da će ona ukloniti klinički značajne količine aktivnog oblika mikofenolne kiseline. To je velikim dijelom usljed vrlo visokog vezivanja mikofenolne kiseline za proteine plazme od 97%. Uticajem enterohepatičke cirkulacije na mikofenolnu kiselinu, sekvestranti žučne kiseline, poput holestiramina, mogu da umanje sistemsku izloženost MFK-u.

**5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

**5.1. Farmakodinamski podaci**

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivi

ATC kod: L04AA06

Mikofenolna kiselina je potentni, selektivni, nekompetitivni i reverzibilni inhibitor inozin- monofosfat- dehidrogenaze, koji inhibiše *de novo* put sinteze guanozin nukleotida bez inkorporacije u DNK. Budući da je proliferacija T- i B- limfocita presudno zavisna od  *de novo* sinteze purina, dok druge ćelije mogu da koriste alternativne puteve, mikofenolna kiselina ima mnogo potentniji citostatski efekat na limfocite nego na druge ćelije.

**5.2. Farmakokinetički podaci**

Resorpcija

Poslije oralne primjene, mikofenolat natrijum se ekstenzivno resorbuje. Vezano za želudačnu otpornost ovojnice tablete, vrijeme do maksimalne koncentracije mikofenolne kiseline (Tmax) bilo je približno 1,5 do 2 sata. Približno 10 % svih jutarnjih farmakokinetičkih profila je pokazalo odloženi Tmax ponekad i za nekoliko sati, bez očekivanih posljedica na 24 časovnu/dnevnu izloženost mikofenolnoj kiselini.

Kod pacijenata sa stabilnim bubrežnim transplantom na imunosupresiji baziranoj na ciklosporinu, gastrointestinalna resorpcija mikofenolne kiseline bila je 93%, a apsolutna bioraspoloživost 72%. Farmakokinetika lijeka Myfortic je dozno proporcionalna i linearna u ispitivanom doznom rasponu od 180 do 2160 mg.

U poređenju sa stanjem natašte, primjena pojedinačne doze od 720 mg lijeka Myfortic sa obrokom bogatim mastima (55 g masti, 1000 kalorija) nije imalo efekta na sistemsku izloženost mikofenolnoj kiselini (PIK), što je najrelevantniji farmakokinetički parametar vezan za efikasnost. Međutim došlo je do smanjenja od 33% u maksimalnoj koncentraciji mikofenolne kiseline (Cmax). Šta više, Tlag i Tmax bili su odloženi u prosjeku 3-5 sati, a nekoliko pacijenata imalo je Tmax i preko 15h. Uticaj hrane na lijek Myfortic može dovesti do preklapanja resorpcije iz jednog intervala doziranja u drugi. Međutim, ovaj uticaj se nije pokazao klinički značajnim.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju ravnoteže za mikofenolnu kiselinu je 50 litara. I mikofenolna kiselina i glukuronid mikofenolne kiseline se visoko vezuju za proteine plazme, (97%, odnosno 82%). Koncentracija slobodne mikofenolne kiseline može da se uveća u uslovima smanjenog vezivanja za proteine (uremija, insuficijencija jetre, hipoalbuminemija, istovremena primjena ljekova sa visokim vezivanjem za protein). To kod pacijenata može da dovede do povećanog rizika od neželjenih dejstava vezanih za mikofenolnu kiselinu.

Metabolizam

Mikofenolna kiselina se metaboliše uglavnom preko glukuronil-transferaze stvaranjem fenolskog glukuronida mikofenolne kiseline (MFKG). MFKG je dominantni metabolit mikofenolne kiseline i ne ispoljava biološku aktivnost. Kod pacijenata sa stabilnim bubrežnim transplantom koji su na imunosupresiji baziranoj na ciklosporinu, približno 28% oralne doze lijeka Myfortic se konvertuje u MPAG putem presistemskog metabolizma. Poluvrijeme eliminacije MFKG je duže od mikofenolne kiseline, iznosi otprilike 16 sati, a klirens mu je 0,45 l/h.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije mikofenolne kiseline je približno 12 sati, a klirens je 8,6 l/h. Mada su u urinu prisutne zanemarljive količine mikofenolne kiseline (<1,0%), veći dio mikofenolne kiseline se izlučuje urinom kao MFKG. MFKG izlučen u žuč je raspoloživ za dekonjugaciju pomoću crijevne flore. Mikofenolna kiselina nastala iz ove dekonjugacije se potom može ponovo resorbovati. Približno 6 do 8 sati poslije primjene lijeka Myfortic može se izmjeriti nivo druge maksimalne koncentracije mikofenolne kiseline, u skladu sa ponovnom resorpcijom dekonjugovane mikofenolne kiseline. Postoji velika varijabilnost u najnižim koncentracijama mikofenolne kiseline koja je svojstvena preparatima mikofenolne kiseline, a visoke jutarnje najniže koncentracije lijeka (Co> 10 µg/ml) uočene su kod približno 2% pacijenata liječenih lijekom Myfortic. Međutim,u svim studijama, PIK u stanju dinamičke ravnoteže (0-12h), koji je indikativan za ukupnu izloženost, pokazao je manju varijabilnost nego onaj koji odgovara najnižoj koncentraciji lijeka Ctrough.

Farmakokinetika kod pacijenata sa presađenim bubregom i imunosupresijom baziranoj na ciklosporinu

U tabeli 2 prikazani su srednji farmakokinetički parametri za mikofenolnu kiselinu nakon primjene lijeka Myfortic. U ranom posttransplantacionom periodu, srednja PIK mikofenolne kiseline i srednja Cmax mikofenolne kiseline bile su približno upola od onih izmjerenih vrijednosti 6 mjeseci nakon transplantacije.

**Tabela 2**

**Srednji (SD) Farmakokinetički parametri za mikofenolnu kiselinu (MFK) nakon oralne primjene lijeka Myfortic kod pacijenata sa presađenim bubregom i imunosupresijom baziranoj na ciklosporinu**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Odrasle osobe, hronično, višestruko doziranje, 720 mg dva puta dnevno **(Studija ERLB 301)**n=48 | **Doza** | **Tmax**\*(h) | **Cmax** (µg/ml) | **PIK 0-12** (µg ×h/ml) |
| 14 dana poslije transplantacije | 720 mg | 2 | 13,9 (8,6) | 29,1 (10,4) |
| 3 mjeseca poslije transplantacije | 720 mg | 2 | 24,6 (13,2) | 50,7 (17,3) |
| 6 mjeseci poslije transplantacije | 720 mg | 2 | 23,0 (10,1) | 55,7 (14,6) |
| Odrasle osobe, hronično, višestruko doziranje, 720 mg dva puta dnevno18 mjeseci poslijetransplantacije**(studija ERLB 302)**n=18 | **Doza**  | **Tmax**\*(h) | **Cmax**(µg/ml) | **PIK 0-12**(µg ×h/ml) |
| 720 mg | 1,5 | 18,9 (7,9) | 57,4 (15,0) |
| Pedijatrija 450 mg/m2 pojedinačna doza**(Studija ERL 0106)**n=16 | **Doza** | **Tmax**\*(h) | **Cmax** (µg/ml) | **PIK 0-**∞(µg ×h/ml) |
|  | 450 mg/m2 | 2,5 | 31,9 (18,2) | 74,5 (28,3) |

\*srednje vrijednosti

Oštećenje bubrega

Izgleda da je farmakokinetika mikofenolne kiseline nepromjenjena u rasponu od normalne funkcije do odsutnosti funkcije bubrega. Nasuprot tome, izloženost MFKG se povećala sa smanjenjem bubrežne funkcije; izloženost MFKG-u bila je približno 8 puta veća u stanju anurije. Klirens MFK ili MFKG se nije mijenjao hemodijalizom. Slobodna mikofenolna kiselina se takođe može značajno povećati u uslovima insuficijencije bubrega. Ovo može biti uslovljeno smanjenjem vezivanja mikofenolne kiseline za proteine plazme u prisustvu visoke koncentracije uree u krvi.

Oštećenje jetre

Kod ispitanika sa alkoholnom cirozom, bolest parenhima jetre nije imala uticaja na procese glukuronidacije MFK u jetri. Djelovanje bolesti jetre na ovaj proces vjerovatno zavisi od konkretne bolesti. Međutim, bolest jetre sa predominantnim oštećenjem žuči, poput primarne bilijarne ciroze, može da pokaže drugačije efekte.

Pedijatrijska populacija i adolescenti

Podaci o primjeni lijeka Myfortic kod djece i adolescenata su ograničeni. U gore navedenoj tabeli 2, srednja (SD) farmakokinetika mikofenolne kiseline prikazana je za pedijatrijske pacijente (uzrasta 5-16 godina) sa stabilnim bubrežnim transplantom i imunosupresijom zasnovanom na ciklosporinu. Srednja PIK mikofenolne kiseline pri dozi od 450 mg/m2 bila je slična kao ona izmjerena kod odraslih koji su primili 720 mg lijeka Myfortic. Srednji prividni klirens mikofenolne kiseline bio je približno 6,7 l/h/m2.

Pol

Nema klinički značajnih razlika između polova u farmakokinetici lijeka Myfortic.

Starije osobe

Farmakokinetika kod starijih osoba nije zvanično ispitivana. Izloženost mikofenolnoj kiselini klinički značajno ne varira u zavisnosti od uzrasta.

**5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti**

Hematopoezni i limfni sistem su bili primarno zahvaćeni sistemi tokom toksikoloških studija sa ponovljenim dozama sprovedenim sa mikofenolat natrijumom kod pacova i miševa. Aplastična, regenerativna anemija je uočena kao toksičnost koja ograničava dozu za glodare izložene mikofenolnoj kiselini. Procjena mijelograma je pokazala značajno smanjenje broja eritroidnih ćelija (polihromatski eritroblasti i normoblasti) i dozno zavisno uvećanje slezine i povećanje ekstramedularne hematopoeze. Ovi efekti su se javljali pri nivoima sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti sa preporučenom dozom lijeka Myfortic od 1,44 g/dan kod pacijenata sa bubrežnim transplantom.

Gastrointestinalni efekti zu zapaženi kod pasa kod sistemske izloženosti jednake ili niže od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama.

Izgleda da je profil nekliničke toksičnosti mikofenolne kiseline (u obliku soli natrijuma) konzistentan sa neželjenim događajima uočenim kod ljudi u kliničkim studijama, koje sada daju značajnije podatke za populaciju pacijenata (vidjeti dio 4.8).

Mikofenolna kiselina je u tri genotoksična ispitivanja (*in vitro* ispitivanje mišijeg limfoma, mikronukleusni test kod V79 ćelija kineskog hrčka i *in vivo* mikronukleusni test koštane srži miša) pokazala potencijal da izazove hromozomske aberacije. Ova dejstva se dovode u vezu sa farmakodinamskim načinom djelovanja, tj. inhibicija sinteze nukleotida u osjetljivim ćelijama. Ostali *in vitro* testovi za otkrivanje genskih mutacija nijesu pokazali genotoksičnu aktivnost.

Mikofenolna kiselina (u vidu soli natrijuma) nije bila tumorogena kod pacova i miševa. Najviša ispitivana doza u studijama karcinogenosti na životinjama dovela je do približno 0,6-5 puta veće sistemske izloženosti (PIK ili Cmax) od one zabilježene kod pacijenata sa transplantacijom bubrega pri preporučenoj kliničkoj dozi od 1,44 g/dan.

Mikofenolna kiselina (u vidu soli natrijuma) nema uticaja na fertilitet mužjaka i ženki do doza pri kojima je zabilježena opšta toksičnost i embriotoksičnost.

U studiji teratogenosti izvedenoj sa mikofenolom kiselinom (u vidu soli natrijuma) kod pacova, već su kod doze od 1 mg/kg, zabilježene malformacije potomstva, uključujući anoftalmiju, egzencefaliju i umbilikusnu herniju. Sistemska izloženost pri ovoj dozi je 0,05 puta veća od kliničke izloženosti pri dozi lijeka Myfortic od 1,44 g/dan (vidjeti dio 4.6).

U studiji pre i postnatalnog razvoja pacova, mikofenolna kiselina (u vidu soli natrijuma) je dovela do zastoja u razvoju (abnormalni pupilarni refleks kod ženki i separacija prepucijuma kod mužjaka) pri najvišim dozama od 3 mg/kg koja je takođe izazvala malformacije.

Mikofenolna kiselina (u vidu soli natrijuma) je pokazala fototoksični potencijal u *in vitro* 3T3 NRU analizi fototoksičnosti.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. Lista pomoćnih supstanci (ekscipijenasa)**

Jezgro tablete:

skrob, kukuruzni;

povidon (K 30);

krospovidon;

laktoza, bezvodna;

silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;

magnezijum stearat.

Film (obloga) tablete**:**

*Myfortic, 180 mg, gastrorezistentna tableta*:

hipromeloza ftalat;

titan dioksid (E171);

gvožđe (III) oksid, žuti (E172);

indigotin (indigo karmin) (E 132).

*Myfortic, 360 mg, gastrorezistentna tableta*:

hipromeloza ftalat;

titan dioksid (E171);

gvožđe (III) oksid, žuti (E172);

gvožđe (III) oksid, crveni (E172).

**6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

**6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

**6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

Myfortic tablete ne treba gnječiti, kako bi se očuvao integritet enterične obloge (vidjeti dio 4.2).

Mikofenolat natrijum je pokazao teratogene efekte na pacove i kuniće (vidjeti dio 4.6.). Izbjegavati inhalaciju ili direktan kontakt praha sa kožom ili sluznicama, u slučaju da je potrebno mrvljenje tableta.

**6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PA/Al/PVC/Al blister koji sadrži 10 gastrorezistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 12 blistera sa po 10 gastrorezistentnih tableta (ukupno 120 gastrorezistentnih tableta) i Uputstvo za lijek.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

“Novartis Pharma Services AG” dio stranog društva Podgorica

Ul. Svetlane Kane Radović br. 3, Podgorica, Crna Gora

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Myfortic, gastrorezistentna tableta, 180 mg, blister, 120 gastrorezistentnih tableta: 2030/25/9 - 9381

Myfortic, gastrorezistentna tableta, 360 mg, blister, 120 gastrorezistentnih tableta: 2030/25/10 - 9380

**9. DATUM PRVE DOZVOLE/OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 19.09.2014. godine

Datum posljednje obnove dozvole: 10.01.2025. godine

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2025. godine