

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Myfortic 360 mg gastrorezistentne tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 360 mg mikofenolne kisline (v obliki natrijevega mikofenolata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

laktoza: 90 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

svetlo oranžnordeča filmsko obložena ovalna tableta z vtisnjeno oznako "CT" na eni strani

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Myfortic je indicirano v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi za profilakso akutne zavrnitve presadka pri odraslih bolnikih, ki so prejeli alogeni ledvični presadek.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Myfortic mora uvesti in vzdrževati ustrezno usposobljen specialist za presaditve organov.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 720 mg dvakrat na dan (dnevni odmerek 1440 mg). Po vsebnosti mikofenolne kisline (MPA) ta odmerek natrijevega mikofenolata ustreza 1 g mofetilmikofenolata, danega dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

Za dodatne podatke o ustreznih terapevtskih odmerkih natrijevega mikofenolata in mofetilmikofenolata glejte poglavji 4.4 in 5.2.

Pri *de novo* bolnikih je treba zdravilo Myfortic uvesti v prvih 72 urah po presaditvi.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Pediatrična populacija

O učinkovitosti in varnosti zdravila Myfortic pri otrocih in mladostnikih ni dovolj podatkov. Na voljo so omejeni farmakokinetični podatki za pediatrične bolnike s presajenimi ledvicami (glejte poglavje 5.2).

##### *Starejši*

Priporočeni odmerek pri starejših bolnikih je 720 mg dvakrat na dan.

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih z zapoznelim postoperativnim nastopom delovanja presajene ledvice ni potrebno nikakršno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Bolnike s hudo ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije  $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) je treba skrbno spremljati, njihov dnevni odmerek zdravila Myfortic pa ne sme preseči 1440 mg.

#### *Bolniki z jetrno okvaro*

Pri bolnikih po presaditvi ledvice in hudo jetrno okvaro ni potrebno nikakršno prilagajanje odmerjanja.

#### Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo

Zavrnitev ledvičnega presadka ne povzroči sprememb farmakokinetike mikofenolne kisline (MPA); prilagajanje odmerjanja ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Myfortic nista potrebni.

#### Način uporabe

Zdravilo Myfortic lahko bolnik jemlje s hrano ali brez nje. Bolniki si lahko izberejo eno ali drugo možnost, a se morajo izbrane možnosti držati (glejte poglavje 5.2).

Da bi se ohranila celovitost gastrorezistentne prevleke, tablet Myfortic ni dovoljeno drobiti. Če je drobljenje tablete neizogibno, je treba preprečiti vdihovanje in neposreden stik prahu s kožo in sluznicami. Če pride do stika s kožo in sluznico, ju temeljito umijte z milom in vodo, oči pa sperite z navadno vodo. Tako ravnanje je potrebno zaradi teratogenega delovanja mikofenolata.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravila Myfortic ne smejo uporabljati bolniki, ki so preobčutljivi na natrijev mikofenolat, mikofenolno kislino ali mofetilmikofenolat ali za katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Myfortic ne smejo uporabljati ženske v rodni dobi (angl. WOCBP), ki ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcije.

Pri ženskah v rodni dobi se zdravljenja z zdravilom Myfortic ne sme začeti brez pridobljenega izvida nosečnostnega testa, da se prepreči nenamerna uporaba zdravila med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Myfortic se ne sme uporabljati v času nosečnosti, razen če za preprečevanje zavrnitve presadka ni na voljo primerne alternative zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Myfortic se ne sme dajati ženskam, ki dojijo (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih, ki se zdravijo s shemami imunosupresivne terapije s kombinacijami več zdravil, med drugim tudi z zdravilom Myfortic, je zvečana nevarnost nastanka limfoma in drugih malignih bolezni, še posebej kože (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj povezano z intenzivnostjo in trajanjem imunosupresije kot z uporabo kakega določenega zdravila. Splošen nasvet za zmanjševanje nevarnosti raka kože na najmanjšo možno mero je, naj bolnik omeji izpostavljanje sončni in ultravijolični svetlobi z uporabo zaščitnih oblačil in kreme za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Myfortic, je treba naročiti, naj zdravnika nemudoma obvestijo o vseh morebitnih znakih okužbe, nepričakovanih podplutbah, krvavitvah ali kakršnihkoli drugih znakih depresije kostnega mozga.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, med drugim tudi z zdravilom Myfortic, obstaja povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in parazitske), za smrtne okužbe in sepsa (glejte poglavje 4.8). Med oportunistične okužbe sodijo z virusom BK povezana nefropatija in z virusom JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Te okužbe so večkrat povezane z veliko imunosupresivno obremenitvijo in lahko pripeljejo do resnih in celo smrtno nevarnih stanj, na katera morajo zdravniki pomisliti pri diferencialni diagnostiki pri bolnikih z zavrto

imunostjo, pri katerih pride do slabšanja ledvične funkcije ali do nevroloških simptomov. Mikofenolna kislina deluje citostatično na limfocite B in T, zato lahko pride do resnejšega poteka bolezni COVID-19 in je treba razmisliti o ustreznem kliničnem ukrepanju.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Myfortic v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o primerih hipogamaglobulinemije v povezavi s ponavljajočimi se okužbami. Zaradi zamenjave derivata mikofenolne kisline z drugim imunosupresivnim zdravilom se je v nekaterih primerih raven IgG v serumu vrnila na normalno vrednost. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Myfortic in imajo ponavljajoče se okužbe, je treba izmeriti raven imunoglobulinov v serumu. V primeru dolgotrajne in klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba razmisliti o ustreznih kliničnih ukrepih in pri tem upoštevati močno citostatično delovanje mikofenolne kisline na limfocite T in B.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Myfortic v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o primerih bronhiektazije. Zaradi zamenjave derivata mikofenolne kisline z drugim imunosupresivnim zdravilom je v nekaterih primerih prišlo do izboljšanja respiratornih simptomov. Tveganje za bronhiektazije je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali pa gre za neposredno delovanje na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s trdovratnimi pljučnimi simptomi, kot sta kašelj in dispneja, so priporočene preiskave, s katerimi je mogoče odkriti znake morebitne že prisotne intersticijske pljučne bolezni.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, med katere sodita derivat mikofenolne kisline zdravilo Myfortic in mofetilmikofenolat, so opažali reaktivacijo okužbe z virusom hepatitisa B oziroma z virusom hepatitisa C. Priporočeno je spremljanje okuženih bolnikov glede prisotnosti kliničnih in laboratorijskih znakov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B oziroma z virusom hepatitisa C.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z derivati MPA (med katere sodita tudi mofetilmikofenolat in natrijev mikofenolat) v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o primerih čiste aplastične anemije (pure red cell aplasia - PRCA). Mehanizem povzročanja čiste aplastične anemije z derivati MPA ni znan. Čista aplastična anemija lahko izzveni po znižanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Da bi zmanjšali tveganje za zavrnitev presadka, je pri prejemnikih presadkov mogoče izvajati spremembe pri zdravljenju z zdravilom Myfortic samo ob ustreznem nadzoru (glejte poglavje 4.8).

Bolnike, ki prejemajo zdravilo Myfortic, je treba spremljati glede krvnih diskrazij (na primer nevtropenije ali anemije – glejte poglavje 4.8), ki bi lahko bile povezane s samo MPA, z drugimi sočasno uporabljanimi zdravili, z virusnimi okužbami ali s katero od kombinacij teh vzrokov. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Myfortic je treba pregledati celotno krvno sliko, in sicer v prvem mesecu enkrat na teden, v drugem in tretjem mesecu zdravljenja dvakrat na mesec, nato pa do konca prvega leta enkrat na mesec.

Če pride do krvne diskrazije (na primer do nevtropenije z absolutno koncentracijo nevtrofilcev  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  ali do anemije), je morda treba zdravljenje z zdravilom Myfortic prekiniti ali zdravilo ukiniti.

Bolnike je treba opozoriti, da so lahko med zdravljenjem z MPA cepljenja manj učinkovita in da se je treba izogibati uporabi živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.5).

Cepljenje proti gripi je lahko učinkovito. Zdravniki, ki predpisujejo Myfortic, se morajo ravnati po nacionalnih smernicah za cepljenje proti gripi.

Ker derivate MPA povezujejo s povečano pogostnostjo neželenih so pojavov na prebavilih, vključno z redkimi primeri ulceracij, krvavitev in perforacij v gastrointestinalnem traktu, je treba zdravilo Myfortic uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno resno boleznijo prebavil.

Priporočajo, da se zdravilo Myfortic ne uporablja sočasno z azatioprinom, ker sočasne uporabe teh zdravil niso ovrednotili.

Mikofenolne kisline (v obliki natrijeve soli) in mofetilmikofenolata se ne sme kar povprek zamenjevati med seboj oziroma nadomeščati drugega z drugim, ker imata različna farmakokinetična profila. Zdravilo Myfortic so uporabljali v kombinaciji s kortikosteroidi in ciklosporinom.

Izkušnje s sočasno uporabo z indukcijskimi terapijami, na primer z anti-T-limfocitnim globulinom ali baziliksimumom, so omejene. Učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila Myfortic z drugimi imunosupresivnimi sredstvi (na primer s takrolimusom) niso proučevali.

Sočasna uporaba zdravila Myfortic in zdravil, ki ovirajo enterohepatični obtok, na primer holestiramina ali aktivnega oglja, bi lahko povzročila subterapevtsko sistemsko izpostavljenost MPA in zmanjšano učinkovitost zdravila.

Zdravilo Myfortic je zaviralec IMPDH (inozinmonofosfat dehidrogenaze), zato se mu je treba izogibati pri bolnikih z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze (HGPR), na primer pri bolnikih z Lesch-Nyhanovim in Kelley-Seegmillerjevim sindromom.

Zdravljenja z zdravilom Myfortic se ne sme uvesti, dokler bolnica ne dobi negativnega izvida nosečnostnega testa. Bolnice morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Myfortic, med zdravljenjem in še šest tednov po prekinitvi zdravljenja z njim uporabljati učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

#### Teratogeni učinki

Mikofenolat je močan humani teratogen. Po izpostavljenosti mofetilmikofenolatu med nosečnostjo so poročali o spontanem splavu (ocenjeni delež 45 % do 49 %) in kongenitalnih malformacijah (ocenjeni delež 23 % do 27 %). Zato je zdravilo Myfortic med nosečnostjo kontraindicirano, razen če za preprečitev zavrnitve presadka ni na voljo primernih alternativnih zdravljenj. Bolnice v rodni dobi se morajo zavedati tveganj in upoštevati priporočila iz poglavja 4.6 (npr. glede kontracepcijskih metod, preverjanja nosečnosti) pred, med in po zdravljenju z zdravilom Myfortic. Zdravniki morajo zagotoviti, da bolnice, ki jemljejo mikofenolat, razumejo tveganje za škodo otroku, nujnost uporabe učinkovite kontracepcije in nujnost, da se nemudoma posvetujejo s svojim zdravnikom, če obstaja možnost, da je prišlo do zanositve.

#### Kontracepcija (glejte poglavje 4.6)

Zaradi zanesljivih kliničnih dokazov, ki kažejo na visoko tveganje za splav in kongenitalne malformacije, če se mofetilmikofenolat uporablja v nosečnosti, je treba poskrbeti za ukrepe, ki preprečijo nosečnost med zdravljenjem. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Myfortic uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (poglavje 4.3), razen če si niso izbrale metode vzdržnosti. Za zmanjšanje možnega nedelovanja kontraceptiva in nenamerne nosečnosti na najmanjšo možno mero je priporočljivo hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

Za nasvete o kontracepciji za moške glejte poglavje 4.6.

#### Izobraževalno gradivo

Za pomoč bolnikom pri preprečevanju izpostavljanja ploda mikofenolatu in za posredovanje pomembnih dodatnih varnostnih informacij bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pripravil izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce. V izobraževalnem gradivu bo poudarjeno opozorilo glede teratogenosti mikofenolata in podan nasvet o kontracepciji pred začetkom zdravljenja ter navodilo o nujnosti opravljanja testa nosečnosti. Zdravniki morajo bolnicam v rodni dobi oziroma bolnikom izročiti celoten sklop informacij o tveganju za teratogeno delovanje zdravila in ukrepah za preprečevanje nosečnosti.

#### Dodatni previdnostni ukrepi

Bolniki ne smejo darovati krvi v času zdravljenja in še najmanj 6 tednov po prekinitvi jemanja mikofenolata. Bolniki ne smejo darovati sperme v času zdravljenja in še najmanj 90 dni po prekinitvi jemanja mikofenolata.

Zdravilo Myfortic vsebuje natrij. To zdravilo vsebuje 26 mg natrija v eni tableti zdravila Myfortic 360 mg, kar je enako 1,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Zdravilo Myfortic vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Poročali so o naslednjih interakcijah med MPA in drugimi zdravili:

##### Aciklovir in ganciklovir

Nevarnosti za razvoj mielosupresije pri bolnikih, ki prejemajo tako Myfortic kot aciklovir ali ganciklovir, niso proučevali. Pri sočasni uporabi aciklovira/ganciklovira in zdravila Myfortic je mogoče pričakovati zvišane koncentracije glukuronida mikofenolne kisline (MPAG) in aciklovira/ganciklovira, morda zaradi tekmovanja za tubulno sekrecijo.

Ni verjetno, da bi bile spremembe farmakokinetike MPAG klinično pomembne pri bolnikih z zadostno funkcijo ledvic. V primeru ledvične okvare obstaja nevarnost za zvišanje plazemskih koncentracij MPAG in aciklovira/ganciklovira; treba se je ravnati po priporočilih za odmerjanje aciklovira/ganciklovira in bolnike skrbno opazovati.

##### Zdravila za zaščito želodca:

###### *Antacidi z magnezijevim in aluminijevim hidroksidom*

Če so sočasno z zdravilom Myfortic dali en sam odmerek antacida z magnezijevim oziroma aluminijevim hidroksidom, sta se vrednosti AUC in  $C_{max}$  za MPA zmanjšali za približno 37 % oziroma 25 %. Antacidi, ki vsebujejo magnezij in aluminij, se smejo uporabljati za intermitentno zdravljenje občasne dispepsije. Kronična, vsakodnevna uporaba antacidov, ki vsebujejo magnezij in aluminij, sočasno z zdravilom Myfortic pa ni priporočljiva zaradi nevarnosti za zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini in s tem za zmanjšano učinkovitost.

###### *Zaviralci protonske črpalke:*

Pri zdravih prostovoljcih po sočasnem dajanju zdravila Myfortic in pantoprazola v odmerku 40 mg dvakrat na dan v predhodnih štirih dneh niso opažali nobenih sprememb v farmakokinetiki MPA. Podatkov o uporabi visokih odmerkov drugih zaviralcev protonske črpalke ni.

##### Peroralna kontracepcijska sredstva

Študije medsebojnega delovanja med MMF in peroralnimi kontraceptivi ne kažejo nikakršnih interakcij. Glede na presnovni profil MPA ni pričakovati interakcij med zdravilom Myfortic in peroralnimi kontraceptivi.

##### Holestiramin in zdravila, ki vežejo žolčne kisline

Pri sočasni uporabi zdravil ali terapij, ki lahko vežejo žolčne kisline, na primer vezalcev žolčnih kislin ali peroralnega aktivnega oglja, je potrebna previdnost, ker obstaja možnost, da se zmanjša izpostavljenost MPA in s tem tudi zmanjša učinkovitost zdravila Myfortic.

##### Ciklosporin

V študijah na stabilnih bolnikih s presajenimi ledvicami odmerjanje zdravila Myfortic v stanju ravnovesja ni vplivalo na farmakokinetiko ciklosporina. Znano je, da ciklosporin pri uporabi skupaj z mofetilmikofenolatom zmanjša izpostavljenost MPA. Pri sočasni uporabi z zdravilom Myfortic lahko ciklosporin tudi zniža koncentracijo MPA (za približno 20 %, ekstrapolirano iz podatkov, dobljenih z mofetilmikofenolatom), vendar natančen obseg tega zmanjšanja ni znan, ker te interakcije niso proučevali. Ker pa so študije učinkovitosti opravili v kombinaciji s ciklosporinom, ta interakcija ne spreminja priporočenega odmerjanja zdravila Myfortic. V primeru prekinitve ali ukinitve ciklosporina je treba ponovno ovrednotiti odmerjanje zdravila Myfortic v odvisnosti od imunosupresijske sheme.

##### Takrolimus

V kalcinevrinski navzkrižni študiji na stabilnih bolnikih s presajenimi ledvicami so merili farmakokinetiko zdravila Myfortic v stanju ravnovesja tako med zdravljenjem z zdravilom Neoral kot med zdravljenjem s takrolimusom. Srednja AUC za MPA je bila za 19 % večja (90 % IZ: -3, +47),

srednja AUC za MPAG pa je bila za približno 30 % manjša (90 % IZ: 16, 42) med zdravljenjem s takrolimusom v primerjavi z zdravljenjem z zdravilom Neoral. Poleg tega se je variabilnost AUC za MPA pri posameznem bolniku podvojila pri prehodu z zdravljenja z zdravilom Neoral na zdravljenje s takrolimusom. Zdravniki morajo biti pozorni tako na povečanje AUC za MPA kot tudi njene variabilnosti in naj prilagajajo odmerjanje zdravila Myfortic v skladu s kliničnim stanjem. Ob načrtovanem prehodu z enega na drugi kalcinevrinski zaviralec je potreben natančen klinični nadzor bolnika.

#### Živa atenuirana cepiva

Bolnikom z oslabljenim imunskim odzivom se ne sme dajati živih cepiv. Protitelesni odziv na druga cepiva je lahko zmanjšan.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Bolnice v rodni dobi

V času jemanja mikofenolata se je treba izogniti nosečnosti. Zato morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem in šest tednov po končanem zdravljenju z zdravilom Myfortic uporabljati vsaj eno zanesljivo obliko kontracepcije (glejte poglavje 4.3), razen če niso izbrale metode vzdržnosti. Priporočljivo je hkrati uporabljati dve zanesljivi obliki kontracepcije.

#### Nosečnost

Uporaba zdravila Myfortic je kontraindicirana v času nosečnosti, razen če za preprečevanje zavrnitve presadka ni na voljo primernega alternativnega zdravljenja. Zdravljenja se ne sme začeti brez pridobljenega negativnega izvida nosečnostnega testa, da se prepreči nenamerna uporaba med nosečnostjo.

Bolnice v rodni dobi, se morajo zavedati, da obstaja večje tveganje za izgubo nosečnosti in kongenitalne malformacije na začetku zdravljenja. Svetovati jim je treba o preprečevanju in načrtovanju nosečnosti.

Da izključimo nenamerno izpostavljenost zarodka mikofenolatu, morajo bolnice v rodni dobi pred začetkom zdravljenja z zdravilom Myfortic, opraviti dva serumska ali urinska testa nosečnosti z občutljivostjo najmanj 25 mi.e./ml, ki morata biti negativna. Priporočljivo je, da je drugi test opravljen 8 do 10 dni po prvem. Če pri presaditvah od umrlih darovalcev pred začetkom zdravljenja ni mogoče opraviti dveh testov v razmiku 8 do 10 dni (zaradi časovnih omejitev pri razpoložljivosti organov za presaditev), je treba test nosečnosti opraviti neposredno pred začetkom zdravljenja, naslednji test pa 8 do 10 dni po prvem. Teste nosečnosti je treba ponavljati, kot je klinično primerno (npr. po kakršni koli vrzeli v kontracepciji). O rezultatih vseh testov nosečnosti se je treba pogovoriti z bolnico. Bolnicam je treba svetovati, naj v primeru zanositve nemudoma obvestijo zdravnika.

Mikofenolat je močan humani teratogen, s povečanim tveganjem za spontani splav in kongenitalne malformacije v primeru izpostavljenosti med nosečnostjo:

- O spontanah splavih so poročali pri 45 do 49 % nosečnic, ki so bile izpostavljene mofetilmikofenolatu, v primerjavi s pogostnostjo spontanega splava med 12 in 33 % pri tistih bolnicah, ki so po presaditvi čvrstih organov prejemale druga imunosupresivna zdravila in ne mofetilmikofenolata.
- Glede na poročila iz literature je do kongenitalnih malformacij prišlo pri 23 do 27 % živorojenih otrok materam, ki so bile v času nosečnosti izpostavljene mofetilmikofenolatu (v primerjavi s pogostnostjo 2 do 3 % pri živorojenih otrocih v splošni populaciji in s pogostnostjo približno 4 do 5 % pri živorojenih otrocih mater, ki so po presaditvi čvrstih organov prejemale druga imunosupresivna zdravila in ne mofetilmikofenolata).

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnic, ki so bile v času nosečnosti izpostavljene zdravilu Myfortic v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, opažali kongenitalne malformacije, vključno z večkratnimi malformacijami. Najpogosteje so poročali o naslednjih malformacijah:

- nenormalna ušesa (npr. nenormalna oblika ali manjkajoče zunanje uho), atrezija zunanjega sluhovoda (srednjega ušesa),

- malformacije obraza, kot so razcep ustnice, razcep neba, mikrognatija in orbitalni hipertelorizem,
- očesne nenormalnosti (npr. kolobom),
- kongenitalna bolezen srca, kot sta atrijski in ventrikularni septum defekt,
- malformacije prstov (npr. polidaktilija in sindaktilija),
- malformacije sapnika in požiralnika (npr. ezofagijska atrezija),
- malformacije živčnega sistema, kot je spina bifida,
- ledvične nenormalnosti.

Dodatno so zabeležili posamezna poročila o naslednjih malformacijah:

- mikroftalmija,
- kongenitalne ciste horoidnega pleksusa,
- agenezija septuma pelluciduma,
- agenezija olfaktornega živca.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

#### Moški bolniki

Klinični dokazi, ki pa jih je malo, ne kažejo povečanega tveganja za nastanek malformacij ali splavov, če je mofetilmikofenolat izpostavljen oče.

Mofetilmikofenolat je močno teratogen. Ni znano, ali je mofetilmikofenolat prisoten v semenu.

Izračuni, ki temeljijo na podatkih na živalih, kažejo, da je največja količina mofetilmikofenolata, ki bi se lahko prenesla na žensko, tako nizka, da ni verjetno, da bi imela učinek. Mikofenolat je bil v študijah na živalih pri koncentracijah, ki le v majhni meri presegajo terapevtske izpostavljenosti pri človeku, genotoksičen in tako tveganja za genotoksične učinke na spermije ne moremo popolnoma izključiti.

Zato so priporočljivi naslednji previdnostni ukrepi: priporočljivo je, da med bolnikovim zdravljenjem z mikofenolatom in še vsaj 90 dni po prenehanju zdravljenja spolno aktivni bolniki ali njihove partnerke uporabljajo zanesljivo kontracepcijo.

Bolniki, ki lahko spočnejo otroka, se morajo zavedati možnih tveganj spočetja med zdravljenjem in se o njih pogovoriti z usposobljenim zdravstvenim delavcem.

#### Dojenje

MPA se izloča v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se Myfortic izloča v materino mleko pri človeku. Zaradi nevarnosti za resne neželene reakcije na MPA pri dojenih otrocih je Myfortic kontraindiciran pri doječih materah (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Pri ljudeh niso izvedli nobenih specifičnih študij, da bi ocenili učinke na plodnost. V študiji glede plodnosti pri podganjih samcih in samicah niso opažali nobenih učinkov do odmerka 40 mg/kg oziroma 20 mg/kg (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Myfortic ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Naslednji neželeni učinki obsegajo neželene reakcije na zdravilo iz kliničnih raziskav:

#### Maligne bolezni

Pri bolnikih, ki se zdravijo po imunosupresivnih terapevtskih shemah s kombinacijo različnih zdravil, vključno z MPA, se poveča nevarnost za nastanek limfomov in drugih malignih bolezni, še posebej kože (glejte poglavje 4.4). Do limfoproliferativne bolezni oziroma limfoma je prišlo pri 2 *de novo* bolnikih (0,9 %) in 2 bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju (1,3 %) med bolniki, ki so prejeli



Myfortic do 1 leto. Nemelanomski karcinomi kože so se pojavili pri 0,9 % *de novo* bolnikov in 1,8 % bolnikov na vzdrževalnem zdravljenju med bolniki, ki so prejeli Myfortic do 1 leto; druge vrste malignih bolezni so se pojavile pri 0,5 % *de novo* bolnikov in 0,6 % bolnikov na vzdrževalnem zdravljenju.

#### Oportunistične okužbe

Pri vseh bolnikih s presajenimi organi se poveča nevarnost oportunističnih okužb; nevarnost se je povečevala s celotno imunosupresivno obremenitvijo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z ledvičnimi presadki *de novo*, ki so prejeli zdravilo Myfortic skupaj z drugimi imunosupresivi v kontroliranih kliničnih preskušanjih z bolniki po presaditvi ledvic, ki so jih spremljali 1 leto, so bile najpogostejše oportunistične okužbe okužba s citomegalovirusom (CMV), kandidoza in herpes simpleks. O okužbah s CMV (serologija, viremija ali bolezen) so poročali pri 21,6 % *de novo* bolnikov z ledvičnimi presadki in pri 1,9 % bolnikov z ledvičnimi presadki na vzdrževalnem zdravljenju.

#### Starejši

Pri starejših bolnikih je zaradi imunosupresije lahko tveganje za pojav neželenih reakcij na zdravilo na splošno večje.

#### Druge neželene reakcije na zdravilo

Spodnja preglednica 1 vsebuje neželene učinke zdravila, ki so mogoče ali verjetno povezani z zdravilom Myfortic. O teh reakcijah so poročali v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli Myfortic v odmerku 1440 mg/dan skupaj s ciklosporinom v mikroemulziji in kortikosteroidi v obdobju 12 mesecev. Preglednica je sestavljena v skladu s skupinami organskih sistemov po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki so navedeni po naslednjih kategorijah:

zelo pogosti	( $\geq 1/10$ )
pogosti	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
občasni	( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )
redki	( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
zelo redki	( $< 1/10000$ )

### **Preglednica 1**

#### **Infekcijske in parazitske bolezni**

zelo pogosti:	virusne, bakterijske in glivične okužbe
pogosti:	okužbe zgornjih dihal, pljučnica
občasni:	okužba rane, sepsa*, osteomielitis*

#### **Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)**

občasni:	kožni papilom*, bazalocelični karcinom*, Kaposijev sarkom*, limfoproliferativna bolezen, ploščatocelični karcinom*
----------	--

#### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

zelo pogosti:	levkopenija
pogosti:	anemija, trombocitopenija
občasni:	limfopenija*, nevtropenija*, limfadenopatija*

#### **Presnovne in prehranske motnje**

zelo pogosti:	hipokalcemija, hipokaliemija, hiperurikemija
pogosti:	hiperkaliemija, hipomagneziemija
občasni:	anoreksija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen*, hiperholesterolemija*, hipofosfatemija

#### **Psihiatrične motnje**

zelo pogosti:	tesnoba
občasni:	nenavadne sanje*, nerealne zaznave*, nespečnost*

#### **Bolezni živčevja**

pogosti:	omotičnost, glavobol
----------	----------------------

	občasni:	tremor
<b>Očesne bolezni</b>		
	občasni:	konjunktivitis*, zamegljen vid*
<b>Srčne bolezni</b>		
	občasni:	tahikardija, prekatne ekstrasistole
<b>Žilne bolezni</b>		
	zelo pogosti:	hipertenzija
	pogosti:	hipotenzija
	občasni:	limfokela*
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		
	pogosti:	kašelj, dispneja
	občasni:	intersticijska pljučna bolezen, kongestija pljuč*, piskanje v pljučih*, pljučni edem
<b>Bolezni prebavil</b>		
	zelo pogosti:	driska
	pogosti:	napenjanje v trebuhu, bolečine v trebuhu, zaprtje, dispepsija, vetrovi, gastritis, navzea, bruhanje
	občasni:	občutljivost trebuha, gastrointestinalne krvavitve, spahovanje, zadah*, ileus*, razjede na ustnicah*, ezofagitis*, subileus*, spremenjena barva jezika*, suha usta*, bolezen gastroezofagealnega refluksa*, hiperplazija dlesni*, pankreatitis, zapora parotidnega duktusa*, peptični ulkus*, peritonitis*
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		
	pogosti:	nenormalni izvidi jetrnih testov
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		
	pogosti:	akne, srbenje
	občasni:	alopecija
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		
	zelo pogosti:	artralgija
	pogosti:	mialgija
	občasni:	artritis*, bolečine v hrbtenici*, mišični krči
<b>Bolezni sečil</b>		
	pogosti:	zvišana vrednost kreatinina v krvi
	občasni:	hematurija*, nekroza ledvičnih tubulov*, zožitev sečevoda
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>		
	občasni:	impotenca*
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		
	pogosti:	astenija, utrujenost, periferni edem, zvišana telesna temperatura
	občasni:	gripi podobna bolezen, edem spodnjih okončin*, bolečina, okorelost*, žeja*, šibkost*
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>		
	občasni:	kontuzije*

\* sopojav, o katerem so poročali pri enem samem bolniku (od 372)

Opomba: Bolnike z ledvičnimi presadki so zdravili s 1.440 mg zdravila Myfortic na dan v obdobjih do enega leta. Pri skupini bolnikov *de novo* in pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju po presaditvi so ugotovili podoben profil, čeprav je bila pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju vidna tendenca k manjši incidenci.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg sta bila izpuščaj in agranulocitoza ugotovljena kot neželena učinka zdravila.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: akutni vnetni sindrom, povezan z zaviralci sinteze purinov de novo (s pogostnostjo občasno), so iz izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg opisali kot paradokсно predvnetno reakcijo, povezano z mofetilmikofenolatom in mikofenolno kislino, za katero so značilne zvišana telesna temperatura, artralgiya, artritis, bolečina v mišicah in zvišani vnetni označevalci. Primeri iz literature navajajo hitro izboljšanje po prenehanju uporabe zdravila.

Naslednje dodatne neželene učinke pripisujejo derivatom MPA kot učinek skupine:

#### Infekcijske in parazitske bolezni:

resne, smrtno nevarne okužbe, med drugimi tudi meningitis, infekcijski endokarditis, tuberkuloza in atipične okužbe z mikobakterijami. Pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresive, med katerimi je tudi zdravilo Myfortic, so opisovali primere z virusom BK povezane nefropatije in z virusom JC povezane progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Nevtropenija, pancitopenija.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z derivati MPA, so poročali o primerih čiste aplastične anemije (pure red cell aplasia - PRCA) (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni imunskega sistema:

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Myfortic v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o hipogamaglobulinemiji.

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Myfortic v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni. Pri zdravljenju v kombinaciji z drugimi imunosupresivi so poročali o bronhiektazijah.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z derivati MPA, so opažali posamezne primere nepravilne zgradbe nevtrofilcev, vključno s pridobljeno anomalijo Pelger-Huet. Te spremembe niso povezane z moteno funkcijo nevtrofilcev. Navedene spremembe se lahko pri hematoloških preiskavah kažejo kot "pomik v levo" pri zrelosti nevtrofilcev, kar si je mogoče napačno razlagati kot znak okužbe pri bolnikih z zavrti imunostjo, kot so bolniki, ki prejema zdravilo Myfortic.

#### Bolezni prebavil:

kolitis, CMV gastritis, perforacija črevesa, želodčne razjede, razjede dvanajstnika.

#### Motnje v času nosečnosti, puerperija in v perinatalnem obdobju:

Pri bolnicah, ki so bile mikofenolatu izpostavljene zlasti v prvem trimesečju nosečnosti, so poročali o primerih spontanega splava (glejte poglavje 4.6).

#### Kongenitalne okvare :

Po prihodu zdravila na trg so pri otrocih bolnikov, ki so bili izpostavljeni mikofenolatu v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, opažali kongenitalne malformacije (glejte poglavje 4.6).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o namernem oziroma nenamernem prevelikem odmerjanju zdravila Myfortic, vendar pri vseh bolnikih ni prišlo do neželenih dogodkov, povezanih z zdravilom.

V tistih primerih prevelikega odmerjanja, pri katerih je prišlo do neželenih dogodkov, je šlo za dogodke, ki sodijo v okvir že znanih neželenih učinkov celotne skupine zdravil (večinoma za krvne diskrazije, sepso...) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Čeprav lahko z dializo odstranimo neaktivni presnovek MPAG, ni pričakovati, da bi na ta način odstranili klinično pomembne količine aktivne učinkovine MPA. To je v veliki meri posledica velike stopnje vezave MPA na plazemske beljakovine – 97 %. Vezalci žolčnih kislin, na primer holestiramin, lahko z oviranjem enterohepatičnega obtoka MPA zmanjšajo sistemsko izpostavljenost MPA.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA06

MPA je močan, selektiven, nekompetitiven in reverzibilen zaviralec inozinmonofosfat dehidrogenaze in zato zavira pot sinteze gvanozinskih nukleotidov *de novo* brez vgradnje v DNA. Ker je proliferacija limfocitov T in B bistveno odvisna od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko druge vrste celic uporabljajo že prej rabljene purine, ima MPA močnejše citostatične učinke na limfocite kot na druge celice.

#### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

##### Absorpcija

Natrijev mikofenolat se po peroralni uporabi obsežno absorbira. V skladu z njegovo gastrorezistentno zgradbo obloge je bil čas do najvišje koncentracije ( $T_{max}$ ) MPA približno 1,5-2 uri. Približno 10 % vseh jutranjih farmakokinetičnih profilov je pokazalo podaljšan  $T_{max}$ , včasih za več ur, brez pričakovanja kakršnegakoli vpliva na 24-urno/dnevno izpostavljenost MPA.

Pri stabilnih bolnikih z ledvičnimi presadki na imunosupresiji na podlagi ciklosporina se je v prebavilih absorbiralo 93 % MPA, absolutna biološka uporabnost MPA pa je bila 72 %.

Farmakokinetika zdravila Myfortic je sorazmerna odmerku in je linearna v proučevanem razponu odmerkov med 180 in 2160 mg.

V primerjavi s stanjem na tešče zaužitje enkratnega odmerka 720 mg zdravila Myfortic z zelo mastnim obrokom (55 g maščob, 1.000 kalorij) ni vplivalo na sistemsko izpostavljenost MPA (AUC), ki je najpomembnejši farmakokinetični parameter glede učinkovitosti zdravila. Za 33 % pa se je znižala največja koncentracija MPA ( $C_{max}$ ). Poleg tega sta se  $T_{lag}$  in  $T_{max}$  podaljšala povprečno za 3-5 ur, več bolnikov pa je imelo  $T_{max}$  daljši od 15 ur. Učinek hrane na zdravilo Myfortic lahko povzroči prekrivanje absorpcije zdravila iz enega intervala med dvema odmerkoma v naslednjega, vendar se ni izkazalo, da bi bil ta učinek klinično pomemben.

##### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen MPA v stanju dinamičnega ravnovesja je 50 litrov. Tako mikofenolna kislina kot glukuronid mikofenolne kisline sta v veliki meri vezana na beljakovine (prva 97 % in drugi 82 %). Koncentracija proste MPA se lahko poveča, če se zmanjša število beljakovinskih vezavnih mest

(uremija, jetrna odpoved, hipoalbuminemija, sočasna uporaba zdravil, ki se v veliki meri vežejo na beljakovine). To lahko poveča tveganje za pojav z MPA povezanih neželenih učinkov.

### Biotransformacija

MPA presnavlja predvsem encim glukuroniltransferaza, tako da nastaja fenolni glukuronid MPA, glukuronid mikofenolne kisline (MPAG). MPAG je prevladujoči presnovek MPA in ne kaže biološke aktivnosti. Pri stabilnih bolnikih z ledvičnim presadkom na imunosupresiji s ciklosporinom se približno 28 % peroralnega odmerka zdravila Myfortic spremeni v MPAG s predsistemsko presnovo. Razpolovna doba MPAG je daljša od razpolovne dobe MPA, približno 16 ur, njegov očistek pa je 0,45 l/h.

### Izločanje

Razpolovna doba MPA je približno 12 ur, očistek pa 8,6 l/h. Čeprav so v urinu prisotne zanemarljive količine MPA (<1,0 %), se večina MPA odstrani z urinom v obliki MPAG. MPAG, izločen v žolč, je na voljo črevesni flori za dekonjugacijo. MPA, ki nastane pri tej dekonjugaciji, se lahko nato reabsorbira. Približno 6-8 ur po odmerku zdravila Myfortic lahko izmerimo drugi vrh koncentracije MPA, ki se ujema z reabsorpcijo dekonjugirane MPA. Za pripravke MPA je značilno, da je variabilnost najnižjih koncentracij MPA velika. Pri približno 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Myfortic, so zjutraj opažali visoko najnižjo koncentracijo ( $C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$ ). Kljub temu, rezultati študij kažejo, da je v stanju dinamičnega ravnovesja (v času 0-12 ur), variabilnost AUC vrednosti nižja kot za ustrezne vrednosti najnižjih koncentracij ( $C_{\text{najnižja}}$ ). AUC je pokazatelj celokupne izpostavljenosti zdravilu.

### Farmakokinetika pri bolnikih z ledvičnim presadkom na imunosupresiji s ciklosporinom

Preglednica 2 kaže povprečne vrednosti farmakokinetičnih parametrov za MPA po zaužitju zdravila Myfortic. V zgodnjem popresaditvenem obdobju sta bili povprečna AUC za MPA in povprečna  $C_{\text{max}}$  za MPA približno za pol manjši od vrednosti, izmerjenih šest mesecev po presaditvi.

**Preglednica 2 Povprečja (SD) farmakokinetičnih parametrov MPA po peroralni uporabi zdravila Myfortic pri bolnikih s presajeno ledvico na imunosupresiji s ciklosporinom**

Odrasli kronično večkratno odmerjanje 720 mg dvakrat na dan (študija ERLB 301) n=48	odmerek	T <sub>max</sub> * (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/ml)
14 dni po presaditvi	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 mesece po presaditvi	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 mesecev po presaditvi	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Odrasli kronično, večkratno odmerjanje 720 mg dvakrat na dan 18 mesecev po presaditvi (študija ERLB 302) n=18	odmerek	T <sub>max</sub> * (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Pediatrični bolniki 450 mg/m <sup>2</sup> enkratno odmerek (študija ERL 0106) n=16	odmerek	T <sub>max</sub> * (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC 0-∞ (µg x h/ml)
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* mediane vrednosti

Ledvična okvara

Farmakokinetika MPA je bila videti nespremenjena v celotnem razponu od normalnega delovanja ledvic do popolne odsotnosti delovanja ledvic. Nasprotno pa se je izpostavljenost MPAG povečevala z zmanjševanjem delovanja ledvic. Izpostavljenost MPAG je bila približno 8-krat večja v razmerah anurije. Hemodializa ni vplivala na očistek MPA in MPAG. Tudi vrednost proste MPA se lahko pomembno poveča v primeru ledvične odpovedi. To je lahko posledica zmanjšane vezave MPA na plazemske beljakovine v primeru visoke koncentracije sečnine v krvi.

Jetna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno cirozo je parenhimska bolezen jeter razmeroma malo vplivala na procese glukuronidacije MPA v jetrih. Učinki jetrne bolezni na ta proces so verjetno odvisni od posamezne bolezni. Vendar pa lahko bolezen jeter s prevladujočo biliarno okvaro, na primer biliarna ciroza jeter, pokaže drugačen učinek.

Pediatrična populacija in mladostniki

O uporabi zdravila Myfortic pri otrocih in mladostnikih so na voljo omejeni podatki.

V preglednici 2 zgoraj so prikazana povprečja (SD) farmakokinetičnih parametrov MPA za stabilne pediatrične bolnike z ledvičnimi presadki (stare 5-16 let) na imunosupresiji na podlagi ciklosporina. Srednja vrednost AUC za MPA pri odmerku 450 mg/m<sup>2</sup> je bila podobna tisti, ki so jo izmerili pri odraslih z odmerkom 720 mg zdravila Myfortic. Srednji navidezni očistek MPA je bil približno 6,7 l/h/m<sup>2</sup>.

### Spol

V farmakokinetiki zdravila Myfortic ni klinično pomembnih razlik med spoloma.

### Starejši

Farmakokinetika zdravila pri starejših ni uradno proučena. Ni videti, da bi se izpostavljenost MPA klinično pomembno spreminjala s starostjo.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti večkratnih odmerkov, opravljenih z natrijevim mikofenolatom pri podganah in miših, sta bila hematopoetični in limfoidni sistem. Pri glodalcih, ki so jim dajali MPA, so ugotavljali, da je aplastična regenerativna anemija toksični učinek, zaradi katerega je treba znižati odmerjanje. Pri pregledu diferencialne slike razmaza kostnega mozga se je pokazalo, da gre za izrazito zmanjšanje števila eritroidnih celic (polikromatskih eritroblastov in normoblastov), opazali so tudi odmerka odvisno povečanje vranice in povečan obseg ekstramedularne hematopoeze. Ti učinki so se pojavili pri ravneh sistemske izpostavljenosti, ki so bile enakovredne ali manjše od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku 1,44 g zdravila Myfortic na dan pri bolnikih s presajeno ledvico.

Učinke na prebavila so ugotovili pri psih pri ravneh sistemske izpostavljenosti, ki so bile enakovredne ali manjše od klinične izpostavljenosti pri priporočenih odmerkih.

Zdi se, da se neklinični profil toksičnosti mikofenolne kisline (v obliki natrijeve soli) ujema z neželenimi učinki, opaženimi v kliničnih preskušanjih pri ljudeh, ki sedaj nudijo bolj relevantne podatke o varnosti zdravila za to populacijo bolnikov (glejte poglavje 4.8).

Trije testi genotoksičnosti (test mišjega limfoma *in vitro*, mikronukleusni test na celicah kitajskega hrčka V79 in mikronukleusni test na mišjem kostnem mozgu *in vivo*) so pokazali nevarnost, da mikofenolna kislina povzroči kromosomske aberacije. Ti učinki so lahko povezani s farmakodinamičnim mehanizmom delovanja zdravila, t.j. z zavoro sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi testi *in vitro* za odkrivanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

Pri podganah in miših mikofenolna kislina (v obliki natrijeve soli) ni bila tumorogena. Največji odmerek, ki so ga preskusili v študijah kancerogenosti na živalih, je povzročil sistemsko izpostavljenost (AUC ali C<sub>max</sub>), ki je bila približno 0,6-5-krat večja od tiste, ki so jo ugotovili pri bolnikih s presajeno ledvico pri priporočenem kliničnem odmerku 1,44 g/dan.

Mikofenolna kislina (v obliki natrijeve soli) ni vplivala na plodnost podganjih samcev ali samic do odmerkov, pri katerih so opazili splošno toksičnost in embriotoksičnost.

V teratološki študiji, opravljeni z mikofenolno kislino (v obliki natrijeve soli) pri podganah z majhnim odmerkom (le 1 mg/kg), so opazili malformacije pri potomstvu, med drugim anoftalmijo, eksencefalijo in popkovno kilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja eno dvajsetino klinične izpostavljenosti pri odmerku zdravila Myfortic 1,44 g/dan (glejte poglavje 4.6).

V raziskavi prenatalnega in postnatalnega razvoja na podganah je mikofenolna kislina (v obliki natrijeve soli) povzročala razvojne zaostanke (nepravilen zenični refleks pri samicah in ločevanje prepucija pri samcih) pri najvišjem odmerku 3 mg/kg, ki je sprožil tudi razvojne nepravilnosti.

V testu fototoksičnosti 3T3 NRU *in vitro* je mikofenolna kislina (v obliki natrijeve soli) kazala možnost fototoksičnega delovanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro

koruzni škrob

povidon

krospovidon

laktoza

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

#### Obloga

hipromelozaftalat

titanov dioksid (E 171)

rumeni železov oksid (E 172)

rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so pakirane v poliamid/aluminij/PVC/aluminij pretisne omote s po 10 tabletami na omot in po 50, 100, 120 ali 250 tabletami na škatlo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Tablet zdravila Myfortic se ne sme drobiti, da se ohrani nepoškodovana gastrozistentna obloga (glejte poglavje 4.2).

Mikofenolna kislina je pokazala teratogeno delovanje (glejte poglavje 4.6). Če je drobljenje tablete neizogibno, je treba preprečiti vdihovanje in neposreden stik prahu s kožo in sluznicami.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Novartis Pharma GmbH

Roonstasse 25

D-90429 Nürnberg

Nemčija



**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/05/01070/006-009

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 10. maj 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23. 1. 2023