PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 250 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Tijelo kapsule je neprozirno, boje karamela, s oznakom „250” uzdužno otisnutom crnom tintom. Kapica kapsule je neprozirna, svijetlo plava, s oznakom „M” uzdužno otisnutom crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Myfenax se preporučuje u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u odraslih i pedijatrijskih (u dobi od 1 do 18 godina) primatelja alogenog bubrežnog, srčanog ili jetrenog presatka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

Doziranje

Odrasli

Presađivanje bubrega
Liječenje mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g).

Presađivanje srca
Liječenje mora započeti unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim srcem iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Presađivanje jetre
Liječenje intravenskim oblikom mofetilmikofenolata mora se provoditi prva 4 dana nakon presađivanja jetre, a s primjenom oralnog oblika mofetilmikofenolata treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena oralna doza za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 18 godina)

Informacije o doziranju za pedijatrijske bolesnike navedene u ovom dijelu odnose se na sve oralne formulacije mofetilmikofenolata. Različite oralne formulacije ne smiju se međusobno zamjenjivati bez kliničkog nadzora.

Preporučena početna doza mofetilmikofenolata za pedijatrijske bolesnike s bubrežnim, srčanim ili jetrenim presatkom iznosi 600 mg/m^2 (tjelesne površine), primjenjena peroralno dvaput dnevno (ukupna početna dnevna doza ne smije premašiti 2 g ili 10 ml oralne suspenzije (1 g/5 ml)).

Dozu i oblik lijeka treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju kliničke ocjene. Ako bolesnik dobro podnosi preporučenu početnu dozu, ali ne postigne klinički dostatnu imunosupresiju, u pedijatrijskih bolesnika s presađenim srcem ili jetrom doza se može povećati na 900 mg/m^2 tjelesne površine dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 3 g ili 15 ml oralne suspenzije (1 g/5 ml)). Preporučena doza održavanja za pedijatrijske bolesnike s presađenim bubregom ostaje 600 mg/m^2 dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 2 g ili 10 ml oralne suspenzije (1 g/5 ml)).

Mofetilmikofenolat prašak za oralnu suspenziju (1 g/5 ml) treba davati bolesnicima koji ne mogu progutati kapsule i tablete i/ili kojima je tjelesna površina manja od 1,25 m^2, zbog povećanog rizika od gušenja. Bolesnicima tjelesne površine od 1,25 do 1,5 m^2 mogu se propisivati mofetilmikofenolat kapsule u dozi od 750 mg dvaput dnevno (dnevna doza od 1,5 g). Bolesnicima tjelesne površine veće od 1,5 m^2 mogu se propisivati mofetilmikofenolat kapsule ili tablete u dozi od 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g). Budući da su neke nuspojave javljaju s većom učestalošću u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8) nego u odraslih, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, za što treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući težinu reakcije.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe
Za starije se osobe preporučuje doza od 1 g dvaput dnevno ako im je presađen bubreg te 1,5 g dvaput dnevno ako im je presađeno srce ili jetra.

Oštećenje bubrežne funkcije
Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m^2) izvan neposrednog postoperativnog razdoblja, treba izbjegavati doze veće od 1 g primjenjene dvaput dnevno. Takve bolesnike treba pažljivo nadzirati. Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega nisu potrebne prilagodbe terapijske doze (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o primjeni u bolesnika s presađenim srcem ili jetrom i s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije.

Teško oštećenje jetrene funkcije
Nisu potrebne prilagodbe terapijske doze kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim oštećenjem jetrenog parenhima. Nema podataka o primjeni u bolesnika s presađenim srcem i teškim oštećenjem jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja
Odrasli
Mikofenolatna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA) je aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Odbacivanje presađenog bubrega ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti liječenje. Ne postoji osnova za promjenu terapijske doze nakon odbacivanja presađenog srca. Farmakokinetički podaci za slučaj odbacivanja presađene jetre nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene
Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti, kako bi se izbjeglo udisanje ili izravan kontakt kože ili sluznica s praškom sadržanim u kapsulama. Ako dođe do kontakta, treba temeljito oprati zahvaćeno područje vodom i sapunom, a oči isprati običnom vodom.

4.3 Kontraindikacije

Myfenax ne smije se davati bolesnicima s preosjetljivošću na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na ovaj lijek (vidjeti dio 4.8).

Lijek se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

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

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

Lijek se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući Myfenax, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik vezan uz intenzitet i trajanje imunosupresije, a ne uz primjenu nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od nastajanja karcinoma kože, treba ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastim (UV) zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i mofetilmikofenolat, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu imati smrtni ishod i sepse (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, poput reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C i infekcije uzrokovane polioma virusima (nefropatija povezana s BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). Prijavljeni su slučajevi hepatitisa kao posljedice reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C u nositelja virusa liječenih imunosupresivima. Te su infekcije često povezane sa suprimiranom ukupnom funkcijom imunološkog sustava i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koja liječnici moraju uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kod imunosuprimiranih bolesnika s pogoršavajućom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju mofetilmikofenolat i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatske učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajevima zamjena mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je poboljšanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sustava

Bolesnike koji primaju mofetilmikofenolat treba pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati sama terapija, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat trebalo bi raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila < 1,3 x 10^3/µl), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu mofetilmikofenolata.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia,* PRCA) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Način na koji mofetilmikofenolat uzrokuje izoliranu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze i prestanak liječenja mofetilmikofenolatom može dovesti do povlačenja izolirane aplazije eritrocita. U transplantiranih primatelja promjene u liječenju mofetilmikofenolatom trebaju biti pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju mofetilmikofenolat potrebno je uputiti da odmah prijave bilo koji znak infekcije, neočekivanu pojavu modrica, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju zatajivanja koštane srži.

Bolesnike treba upozoriti da će tijekom liječenja mofetilmikofenolatom cijepljenje možda biti manje djelotvorno te da treba izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.5). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju trebaju se pridržavati državnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

Primjena mofetilmikofenolata povezuje se s povećanom incidencijom nuspojava vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava liječenje se mora provoditi s oprezom.

Mikofenolat je inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinirana terapija prebacuje s protokola koji sadrže imunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, npr. ciklosporin, na druge lijekove koji nemaju takav učinak, npr. takrolimus, sirolimus, belatacept, ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA-u. Lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA (npr. kolestiramin, antibiotici) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine mikofenolata i smanjiti njegovu djelotvornost (vidjeti također dio 4.5).

Ne preporučuje se primjenjivati mofetilmikofenolat istodobno s azatioprinom jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Omjer rizika i koristi primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji sa sirolimusom nije ustanovljen (vidjeti i dio 4.5).

Terapijsko praćenje koncentracije lijeka
Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MPA kod prelaska na drugu kombiniranu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Vrlo ograničeni podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na veću učestalost sljedećih štetnih događaja u bolesnika mlađih od 6 godina u odnosu na starije bolesnike:
- limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito poslijetransplantacijskih limfoproliferacijskih poremećaja u bolesnika sa srčanim presatkom.
- poremećaja krvi i limfnog sustava, uključujući anemiju i neutropeniju u bolesnika sa srčanim prestakom. To se odnosi na djecu mlađu od 6 godina u odnosu na starije bolesnike i u odnosu na pedijatrijske primatelje jetrenog/bubrežnog presatka.
  Kod bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija, možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu mofetilmikofenolata.
- poremećaja probavnog sustava, uključujući proljev i povraćanje.
  Liječenje se mora primjenjivati uz oprez kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava.

Stariji bolesnici
U usporedbi s mlađim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

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

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

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

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

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

Dodatne mjere opreza

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

Pomoćna tvar

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi primijećene su prilikom primjene mofetilmikofenolata s aciklovirom, u odnosu na zasebnu primjenu svakog lijeka. Promjene u farmakokinetici mikofenolglukuronida (MPAG-a) (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (MPAG se povećao za 8 %) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se kod oštećenja bubrežne funkcije koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju kao i koncentracije aciklovira, moguće je da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njegovi predlijekovi, npr. valaciklovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti MPA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijevog hidroksida te IPP, uključujući lanzoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s mofetilmikofenolatom. Uspoređujući stope odbacivanja transplantata ili stope gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali mofetilmikofenolat i IPP naspram bolesnika koji s mofetilmikofenolatom nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide jer je smanjenje izloženosti u slučaju kada je mofetilmikofenolat istodobno primjenjivan s magnezijevim i aluminijevim hidroksidom značajno manje, nego kada je mofetilmikofenolat istodobno primjenjivan s IPP.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)

Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti mofetilmikofenolata.

Kolestiramin
Nakon primjene jedne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih osoba koje su prethodno liječene dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom četiri dana, došlo je do smanjenja AUC-a (površina ispod krivulje) MPA za 40 % (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tijekom istodobne primjene potreban je povećani oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti mofetilmikofenolata.

Ciklosporin A
Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A. Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom A, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30%. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe mofetilmikofenolatom i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30-50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze mofetilmikofenolata (vidjeti i dio 4.4). Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA, treba očekivati promjene u izloženosti MPA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode ß-glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksicilin s klavulanskom kiselinom
Kod primatelja bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksicilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MPA-u. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tijekom kombiniranog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol
Kod zdravih dobrovoljaca nisu opažene značajne interakcije pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za približno 30% nakon jedne doze mofetilmikofenolata.

Trimetoprim/sulfametoksazol
Nije opažen učinak na bioraspoloživost MPA-a.

Lijekovi koji utječu na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)

Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA-a može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s mofetilmikofenolatom.

Izavukonazol
Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MPA-u ($AUC_{0-\infty}$) za 35%.

Telmisartan
Istodobna primjena telmisartana i mofetilmikofenolata snizila je koncentracije MPA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada su se uspoređivale stope odbacivanja presatka, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom koji su istodobno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja jednokratne primjene oralnog mofetilmikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih

lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike MPA pa nije potrebna prilagodba doze mofetilmikofenolata. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se istodobno primjenjuju mofetilmikofenolat i ganciklovir ili njegovi predlijekovi, npr. valganciklovir, treba razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena mofetilmikofenolata nije klinički značajno utjecala na farmakodinamiku i farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 5.2).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena mofetilmikofenolata i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA-u ($AUC_{0–12}$ sati) od 18% do 70%. Preporučuje se praćenje razina izloženosti MPA-u i prilagođavanje doze mofetilmikofenolata prema njima radi zadržavanja kliničke djelotvornosti pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{max} i AUC_{0-12h} MPA za 30% odnosno 25% primijećeno je pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presađenog organa). Preporučuje se, međutim, primjena mofetilmikofenolata barem jedan sat prije odnosno tri sata nakon uzimanja sevelamera da bi se umanjio utjecaj na apsorpciju MPA. Ne postoje podaci o primjeni mofetilmikofenolata s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

Kod primatelja s presađenom jetrom kod kojih je započeto liječenje mofetilmikofenolatom i takrolimusom, razine takrolimusa nisu značajnije utjecale na AUC i C_{max} MPA, aktivnog metabolita mofetilmikofenolata. Čini se da mofetilmikofenolat nije promijenio koncentraciju takrolimusa u bolesnika s presađenim bubregom. Međutim, u bolesnika s presađenom jetrom koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC-a takrolimusa za otprilike 20 % pri uzimanju višestrukih doza mofetilmikofenolata (1,5 g dvaput dnevno, ujutro i uvečer) (vidjeti i dio 4.4).

Živa cjepiva

Živa cjepiva ne bi se smjela davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor protutijela na druga cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari, koje prolaze bubrežno tubularno izlučivanje, mogu natjecati s MPAG-om i tako povećavati koncentracije MPAG-a u plazmi ili druge tvari koja će se tubularno izlučiti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

Mofetilmikofenolat je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

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

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

Mikofenolat ima snažan teratogen učinak u ljudi, pa izlaganje tijekom trudnoće povećava rizik od spontanog pobačaja i kongenitalnih malformacija;
- Spontani pobačaji prijavljeni su kod 45 – 49% trudnica izloženih mofetilmikofenolatu, u usporedbi sa stopom od 12 do 33% prijavljenom u bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata.
- Prema izvješćima iz literature, malformacije su se pojavile u 23 – 27% živorođene djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (u usporedbi sa stopom od 2 - 3% kod živorođene djece u cjelokupnoj populaciji te približno 4 – 5% kod živorođene djece bolesnica s presatkom solidnog organa liječenih drugim imunosupresivima osim mofetilmikofenolata).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene mikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:
- abnormalnosti uha (npr. abnormalan oblik ili izostanak vanjskog uha), atrezija vanjskog zvukovoda (srednje uho);
- malformacije lica, poput rascjepa usne, rascjepa nepca, mikrognatije i orbitalnog hipertelorizma;
- abnormalnosti oka (npr. kolobom);
- prirođena srčana bolest, poput atrijskih i ventrikularnih septalnih defekata;
- malformacije prstiju (npr. polidaktilija, sindaktilija);
- malformacije dušnika i jednjaka (npr. atrezija jednjaka);
- malformacije živčanog sustava, kao što je spina bifida;
- abnormalnosti bubrega.

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:
- mikroftalmije
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu

- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

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

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, liječenje je kontraindicirano u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

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

MPA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MPA prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MPA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenoklat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

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

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 – 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan kod bolesnika s presatkom bubrega i 1,3 – 2 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presatkom bubrega, odnosno približno 0,3 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reprodukcijske parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mofetilmikofenolat umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Liječenje može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Proljev (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje (do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnijih nuspojava primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Također je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navedene su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000) i vrlo rijetko (< 1/10 000). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim i srčanim presatkom.

Tablica 1 Popis nuspojava u ispitivanjima liječenja mofetilmikofenolatom u odraslih i adolescenata ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	**Bubrežni presadak**	**Jetreni presadak**	**Srčani presadak**
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Dobroćudna kožna novotvorina	često	često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Novotvorina	često	često	često
Rak kože	često	manje često	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimoza	često	često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često	manje često
Pseudolimfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Acidoza	često	često	vrlo često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	često	vrlo često

Giht	često	često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	često	često
Psihijatrijski poremećaji			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često
Depresija	često	vrlo često	vrlo često
Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	često	često
Poremećaji živčanog sustava			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često
Srčani poremećaji			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često	često
Vazodilatacija	često	često	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sustava			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često
Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često

Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često
Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina	manje često	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti
Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljani tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u incidenciji zloćudnih bolesti u odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Infekcije
Svi bolesnici liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) uz druge imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom, srcem i jetrom, tijekom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5 %.
U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući mofetilmikofenolat, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava
Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznat su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovu razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovito praćenje bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (PRCA) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom (vidjeti dio 4.4).

Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo" zrelosti neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju mofetilmikofenolat, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Poremećaji probavnog sustava
Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s mofetilmikofenolatom ukazale su na izolirane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost
Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

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

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

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
Zabilježeni su izolirani slučajevi intestinalne plućne bolesti i pulmonarne fibroze kod bolesnika liječnih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunološkog sustava
Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina opisan je nakon stavljanja lijeka u promet kao paradoksna proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgija, artritis, bol u mišićima i povišene razine upalnih biljega. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Vrsta i učestalost nuspojava procjenjivale su se u dugoročnom kliničkom ispitivanju provedenom u 33 pedijatrijska bolesnika s presađenim bubregom u dobi od 3 do 18 godina koja su primala oralni mofetilmikofenolat u dozi od 23 mg/kg dvaput dnevno. Sveukupno je sigurnosni profil kod tih 33 djece i adolescenata bio sličan onomu opaženom u odraslih primatelja alogenih presadaka solidnih organa.
Slična su opažanja zabilježena i u drugom kliničkom ispitivanju, u kojem je sudjelovalo 100 pedijatrijskih primatelja bubrežnog presatka u dobi od 1 do 18 godina. Vrsta i učestalost nuspojava u bolesnika koji su primali oralni mofetilmikofenolat u dozi od 600 mg/m^2 do najviše 1 g/m^2 dvaput dnevno bile su usporedive s onima opaženima u odraslih koji su primali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno. Sažetak nuspojava koje su se javljale češće prikazan je u Tablici 2 u nastavku.

Tablica 2 Sažetak nuspojava opaženih češće u ispitivanjima mofetilmikofenolata kod 100 pedijatrijskih bolesnika s presađenim bubregom (doziranje prema dobi/tjelesnoj površini [600 mg/m^2 do najviše 1 g/m^2 dvaput dnevno])

Nuspojava **(MedDRA)** **Klasifikacija organskih sustava**	**< 6 godina (n=33)**	**6-11 godina (n=34)**	**12-18 godina (n=33)**
Infekcije i infestacije	vrlo često (48,5%)	vrlo često (44,1%)	vrlo često (51,5%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Leukopenija	vrlo često (30,3%)	vrlo često (29,4%)	vrlo često (12,1%)

Anemija	vrlo često (51,5%)	vrlo često (32,4%)	vrlo često (27,3%)
Poremećaji probavnog sustava			
Proljev	vrlo često (87,9%)	vrlo često (67,6%)	vrlo često (30,3%)
Povraćanje	vrlo često (69,7%)	vrlo često (44,1%)	vrlo često (36,4%)

Na temelju ograničenog podskupa podataka (tj. 33 od 100 bolesnika), učestalost teškog proljeva (često, 9,1%) i mukokutane kandidijaze (vrlo često, 21,2%) bila je veća u djece mlađe od 6 godina nego u starijoj pedijatrijskoj kohorti, u kojoj nije prijavljen nijedan slučaj teškog proljeva (0,0%), dok se mukokutana kandidijaza javljala često (7,5%).

Pregled dostupne medicinske literature o pedijatrijskim primateljima jetrenih i srčanih presadaka pokazuje da vrsta i učestalost prijavljenih nuspojava odgovaraju onima opaženima u pedijatrijskih i odraslih bolesnika nakon presađivanja bubrega.

Vrlo ograničeni podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na veću učestalost sljedećih nuspojava u bolesnika mlađih od 6 godina u odnosu na starije bolesnike (vidjeti dio 4.4):
- limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito poslijetransplantacijskih limfoproliferacijskih poremećaja u bolesnika sa srčanim presatkom
- poremećaja krvi i limfnog sustava, uključujući anemiju i neutropeniju u bolesnika sa srčanim prestakom mlađih od 6 godina u odnosu na starije bolesnike i u odnosu na pedijatrijske primatelje jetrenog/bubrežnog presatka
- poremećaja probavnog sustava, uključujući proljev i povraćanje.

Bolesnici s bubrežnim presatkom mlađi od 2 godine mogli bi biti izloženi većem riziku od infekcija i respiratornih događaja nego stariji bolesnici. Međutim, te podatke treba tumačiti uz oprez zbog vrlo ograničenog broja prijava nakon stavljanja lijeka u promet koje se odnose na iste bolesnike s višestrukim infekcijama.

U slučaju nuspojava može se razmotriti privremeno smanjenje doze ili privremeni prekid liječenja, u skladu s kliničkom potrebom.

Starije osobe
Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju mofetilmikofenolat kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

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

4.9 Predoziranje

Izvješća o predoziranju mofetilmikofenolatom zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U velikoj većini tih slučajeva štetni događaji ili nisu zabilježeni ili su odgovarali poznatom sigurnosnom profilu lijeka i imali povoljan ishod. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet opaženi su izolirani ozbiljni štetni događaji, uključujući jedan slučaj sa smrtnim ishodom.

Očekuje se da bi predoziranje mofetilmikofenolatom možda moglo rezultirati prekomjernim potiskivanjem funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom

koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se pojavi neutropenija, treba prekinuti primjenu mofetilmikofenolata ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Ne treba očekivati da će se hemodijalizom ukloniti klinički značajne količine MPA ili MPAG-a. Lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, npr. kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjivanjem enterohepatične recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja
Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester mikofenolatne kiseline (MPA). MPA je selektivan, nekompetitivni i reverzibilan IMPDH te stoga inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNK. Budući da su T- i B-limfociti izuzetno ovisni o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, a druge vrste stanica mogu iskoristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.
Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utječe i na stanične kontrolne točke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4+ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, mofetilmikofenolat brzo se i ekstenzivno apsorbira i prolazi cjelokupni metabolizam sve do aktivnog metabolita, MPA. Imunosupresivna aktivnost mofetilmikofenolata povezana je s koncentracijom MPA što je dokazano supresijom akutnog odbacivanja nakon presađivanja bubrega. Srednja bioraspoloživost oralnog mofetilmikofenolata utemeljena na AUC-u MPA iznosi 94% u odnosu na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana nema utjecaj na veličinu apsorpcije (AUC-a MPA) mofetilmikofenolata kad se kod bolesnika s presađenim bubregom primjenjuje u dozama od 1,5 g dvaput dnevno. Međutim, MPA C_{max} je u prisutnosti hrane smanjena za 40%. Mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi nakon peroralne primjene.

Distribucija

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije sekundarni porasti koncentracije MPA u plazmi obično su primijećeni u razdoblju od otprilike 6 - 12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40 % vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), ukazuju na značajnu količinu enterohepatične recirkulacije.
Pri klinički značajnim koncentracijama je 97% MPA vezano na albumin u plazmi.
U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA kod bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), stvarajući neaktivan fenolni glukuronid MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MPA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je

farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljev, leukopenija).

Eliminacija

Zanemariva količina lijeka izlučuje se u urin u obliku MPA (< 1% doze). Peroralna primjena radioizotopom označenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93% primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6% u fecesu. Većina (otprilike 87%) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG-a.

Pri kliničkim koncentracijama, MPA i MPAG ne uklanjaju se hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (> 100 µg/ml) uklonjene su male količine MPAG-a. Interferencijom s enterohepatičnom recirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snizuju AUC MPA (vidjeti dio 4.9).
Raspoloživost MPA ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspoloživosti MPA sudjeluju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prijenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MPA, ali čini se da je njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrezima MPA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost mikofenolatu kad se mofetilmikofenolat primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije
U ispitivanju primjene jedne doze (6 ispitanika/skupina), srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m^2) bile su 28 - 75% više u odnosu na srednje vrijednosti koje su primijećene kod normalnih, zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Srednji AUC MPAG-a jedne doze bio je 3-6 puta veći kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nego kod ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije ili normalnih zdravih ispitanika u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višestruko doziranje mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije nije ispitano. Nema podataka o primjeni u bolesnika s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije.

Odgođena funkcija presađenog bubrega
Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega srednji $AUC_{0–12h}$ MPA mogao se usporediti s AUC-om MPA bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presađenog bubrega. Srednja vrijednost$AUC_{0-12\,h}$ MPAG-a u plazmi bio je 2-3 puta veća nego kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presatka. Kod bolesnika s odgođenom funkcijom presatka može doći do kratkotrajnog povećanja slobodnog udjela i koncentracije MPA u plazmi. Prilagodba doze mofetilmikofenolata nije nužno potrebna.

Oštećenje jetrene funkcije
Kod dobrovoljnih ispitanika s alkoholnom cirozom postupci glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nenarušeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj jetrene bolesti na te procese vjerojatno ovisi o određenoj bolesti. Jetrene bolesti s oštećenjima koja pretežito zahvaćaju bilijarno stablo, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija
Kod 33 pedijatrijska primatelja alogenog bubrežnog presatka utvrđeno je da doza uz koju se predviđa postizanje vrijednosti AUC_{0-12h} MPA najbliže ciljnoj izloženosti od 27,2 h·mg/l iznosi 600 mg/m^2 te da doze izračunate na temelju procijenjene tjelesne površine smanjuju interindividualnu varijabilnost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]) za približno 10%. Stoga se doziranju na temelju tjelesne površine daje prednost pred doziranjem na temelju tjelesne težine.

Farmakokinetički parametri ispitani su kod do 55 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 2 do 18 godina) koji su dvaput dnevno peroralno primali 600 mg/m^2 do najviše 1 g/m^2 mofetilmikofenolata. Uz tu su dozu postignute vrijednosti AUC-a MPA slične vrijednostima opaženima u odraslih bolesnika s presađenim bubregom koji su primali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju nakon presađivanja, kako je navedeno u Tablici 3 u nastavku. Vrijednosti AUC-a MPA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim pedijatrijskim dobnim skupinama.

Otvoreno ispitivanje sigurnosti, podnošljivosti i farmakokinetike oralnog mofetilmikofenolata u pedijatrijskih primatelja jetrenog presatka uključivalo je 7 ocjenjivih bolesnika istodobno liječenih ciklosporinom i kortikosteroidom. Procijenjena je doza uz koju se predviđa postizanje izloženosti od 58 h·mg/l u stabilnom razdoblju nakon presađivanja. Srednja vrijednost (± SD) AUC_{0-12} (prilagođena za dozu od 600 mg/m^2) iznosila je 47,0 ± 21,8 h·mg/l, a prilagođeni C_{max} 14,5 ± 4,21 mg/l, dok je medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije iznosio 0,75 h. Stoga bi u ispitivanoj populaciji za postizanje ciljne vrijednosti AUC_{0-12} od 58 h·mg/l u kasnom razdoblju nakon presađivanja bila potrebna doza u rasponu od 740 – 806 mg/m^2 dvaput dnevno.

Usporedba vrijednosti AUC-a MPA normaliziranih za dozu (od 600 mg/m^2) u 12 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom mlađih od 6 godina 9 mjeseci nakon presađivanja i istih vrijednosti u 7 pedijatrijskih bolesnika s jetrenim presatkom [medijan dobi od 17 mjeseci (raspon: 10 – 60 mjeseci pri uključivanju u ispitivanje)] 6 i više mjeseci nakon presađivanja pokazala je da su kod primjene iste doze vrijednosti AUC-a u pedijatrijskih bolesnika s jetrenim presatkom bile u prosjeku 23% niže od onih u pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom. To je u skladu s potrebom za primjenom veće doze u odraslih bolesnika s jetrenim presatkom nego u odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom za postizanje jednake izloženosti.

U odraslih bolesnika s presatkom liječenih istom dozom mofetilmikofenolata zabilježena je slična izloženost MPA-u među bolesnicima s bubrežnim presatkom i bolesnicima sa srčanim presatkom. U skladu s potvrđeno sličnom izloženošću MPA-u između pedijatrijskih i odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom kod primjene odgovarajućih odobrenih doza, postojeći podaci omogućuju zaključak da će izloženost MPA-u kod primjene preporučenih doza biti slična kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika sa srčanim presatkom.

Tablica 3 Srednje izračunate vrijednosti farmakokinetičkih parametara za MPA prema dobi i vremenu nakon presađivanja (bubrežni presadak)

Dobna skupina (n)		Prilagođeni C_{max} mg/l[A] srednja vrijednost ± SD	Prilagođeni AUC_{0-12} h·mg/l srednja vrijednost ± SD (CI)[A]
7. dan			
< 6 god.	(17)	13,2 ± 7,16	27,4 ± 9,54 (22,8 – 31,9)
6 – < 12 god.	(16)	13,1 ± 6,30	33,2 ± 12,1 (27,3 – 39,2)
12 – 18 god.	(21)	11,7 ± 10,7	26,3 ± 9,14 (22,3 – 30,3)[D]
p-vrijednost[B]		-	-
< 2 god.[C]	*(6)*	*10,3 ± 5,80*	*22,5 ± 6,68 (17,2 – 27,8)*
> 18 god.	(141)		27,2 ± 11,6
3. mjesec			
< 6 god.	(15)	22,7 ± 10,1	49,7 ± 18,2
6 – < 12 god.	(14)[E]	27,8 ± 14,3	61,9 ± 19,6
12 – 18 god.	(17)	17,9 ± 9,57	53,6 ± 20,2[F]
p-vrijednost[B]		-	-
<2 god.[C]	*(4)*	*23,8 ± 13,4*	*47,4 ± 14,7*
> 18 god.	(104)		50,3 ± 23,1
9. mjesec			
< 6 god.	(12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6 – < 12 god.	(11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12 – 18 god.	(14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-vrijednost[B]		0,004	-
<2 god.[C]	*(4)*	*25,6 ± 4,25*	*55,8 ± 11,6*
> 18 god.	(70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = područje ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena od 0 h do 12 h; CI = interval pouzdanosti; C_{max} = maksimalna koncentracija; god. = godina; MPA = mikofenolatna kiselina; SD = standardno odstupanje; n = broj bolesnika.

[A] U pedijatrijskim dobnim skupinama vrijednosti C_{max} i AUC_{0-12h} prilagođene su za dozu od 600 mg/m^2 (95%-tni intervali pouzdanosti (Cl) odnose se samo na AUC_{0-12h} 7. dana). U skupini odraslih bolesnika AUC_{0-12h} prilagođen je za dozu od 1 g.

[B] p-vrijednost predstavlja objedinjene p-vrijednosti za tri glavne pedijatrijske dobne skupine i navodi se samo ako je značajna ($p < 0,05$).

[C] Skupina bolesnika mlađih od 2 godine podskup je skupine bolesnika mlađih od 6 godina: nisu provedene statističke usporedbe.

[D] n=20.

[E] Podaci za jednog bolesnika nisu bili dostupni zbog pogreške u uzorkovanju.

[F] n=16.

Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita u starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

Ispitivanje istodobne primjene mofetilmikofenolata (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) provedeno na 18 ženskih osoba kojima nije presađen organ (nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa nije pokazalo klinički značajan utjecaj mofetilmikofenolata na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine luteinizirajućeg hormona (LH), folikul stimulirajućeg hormona (FSH) i progesterona u serumu. Istodobna primjena mofetilmikofenolata nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinjama rezultirala je otprilike 2 – 3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan te 1,3 - 2 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su potencijal mofetilmikofenolata da uzrokuje kromosomske aberacije. Ti se učinci mogu povezati farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali testovi *in vitro* za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

U teratološkim ispitivanjima provedenima na štakorima i zečevima, fetalne resorpcije i malformacije javljale su se u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u zečeva pri dozama od 90 mg/kg/dan (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi te dijafragmalna i pupčana hernija), dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost na tim razinama otprilike je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima provedenima s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima prvi organi na kojima je primijećen učinak bili su hematopoetski i limfoidni sustav. Ti su se učinci pojavili na razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom. Gastrointestinalni učinci primijećeni su kod pasa na razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom također su primijećeni kod majmuna pri najvećoj dozi (razine sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu s nuspojavama primijećenim tijekom kliničkih ispitivanja kod ljudi, koje bolesnicima pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.8).

Procjena rizika za okoliš (ERA)
Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da djelatna tvar, MPA, može predstavljati rizik za podzemne vode putem filtracije površinskih voda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
kukuruzni škrob, prethodno geliran
povidon K-30
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica kapsula
Kapica
indigo karmin (E132)
titanijev dioksid (E171)
želatina
Tijelo
željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina
Crna boja koja sadrži: šelak, željezov oksid, crni (E172), propilenglikol i kalijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/PVdC- aluminij blisteri.

Veličine pakiranja sa 100, 300 i 100 x 1 te višestruka pakiranja koja sadrže 300 (3 pakiranja sa 100) kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/438/001 (100 kapsula)
EU/1/07/438/002 (300 kapsula)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 kapsula)
EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) kapsula)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. veljače 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenog 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 500 mg filmom obložene tablete.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)
Blijedo ljubičasta, duguljasta filmom obložena tableta s oznakom „M500" utisnutom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Myfenax se preporučuje u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u odraslih i pedijatrijskih (u dobi od 1 do 18 godina) primatelja alogenog bubrežnog, srčanog ili jetrenog presatka.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i voditi liječnici specijalisti odgovarajuće kvalificirani u području transplantacijske medicine.

Doziranje

Odrasli

Presađivanje bubrega
Liječenje mora započeti unutar 72 sata nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim bubregom iznosi 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g).

Presađivanje srca
Liječenje mora započeti unutar 5 dana nakon presađivanja. Preporučena doza za bolesnike s presađenim srcem iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Presađivanje jetre
Liječenje intravenskim oblikom mofetilmikofenolata mora se provoditi prva 4 dana nakon presađivanja jetre, a s primjenom oralnog oblika mofetilmikofenolata treba započeti čim to dozvoljava bolesnikovo stanje. Preporučena oralna doza za bolesnike s presađenom jetrom iznosi 1,5 g dvaput dnevno (dnevna doza od 3 g).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 1 do 18 godina)

Informacije o doziranju za pedijatrijske bolesnike navedene u ovom dijelu odnose se na sve oralne formulacije mofetilmikofenolata. Različite oralne formulacije ne smiju se međusobno zamjenjivati bez kliničkog nadzora.

Preporučena početna doza mofetilmikofenolata za pedijatrijske bolesnike s bubrežnim, srčanim ili jetrenim presatkom iznosi 600 mg/m^2 (tjelesne površine), primijenjena peroralno dvaput dnevno (ukupna početna dnevna doza ne smije premašiti 2 g ili 10 ml oralne suspenzije (1 g/5 ml)).

Dozu i oblik lijeka treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju kliničke ocjene. Ako bolesnik dobro podnosi preporučenu početnu dozu, ali ne postigne klinički dostatnu imunosupresiju, u pedijatrijskih bolesnika s presađenim srcem ili jetrom doza se može povećati na 900 mg/m^2 tjelesne površine dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 3 g ili 15 ml oralne suspenzije (1 g/5 ml)). Preporučena doza održavanja za pedijatrijske bolesnike s presađenim bubregom ostaje 600 mg/m^2 dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 2 g ili 10 ml oralne suspenzije (1 g/5 ml)).

Mofetilmikofenolat prašak za oralnu suspenziju (1 g/5 ml) treba davati bolesnicima koji ne mogu progutati kapsule i tablete i/ili kojima je tjelesna površina manja od 1,25 m^2, zbog povećanog rizika od gušenja. Bolesnicima tjelesne površine od 1,25 do 1,5 m^2 mogu se propisati mofetilmikofenolat kapsule u dozi od 750 mg dvaput dnevno (dnevna doza od 1,5 g). Bolesnicima tjelesne površine veće od 1,5 m^2 mogu se propisati mofetilmikofenolat kapsule ili tablete u dozi od 1 g dvaput dnevno (dnevna doza od 2 g). Budući da se neke nuspojave javljaju s većom učestalošću u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.8) nego u odraslih, možda će biti potrebno privremeno smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, za što treba uzeti u obzir relevantne kliničke faktore, uključujući težinu reakcije.

Primjena u posebnim populacijama

Starije osobe
Za starije se osobe preporučuje doza od 1 g dvaput dnevno ako im je presađen bubreg te 1,5 g dvaput dnevno ako im je presađeno srce ili jetra.

Oštećenje bubrežne funkcije
Kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m^2) izvan neposrednog postoperativnog razdoblja, treba izbjegavati doze veće od 1 g primjenjene dvaput dnevno. Takve bolesnike treba pažljivo nadzirati. Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega nisu potrebne prilagodbe terapijske doze (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o primjeni u bolesnika s presađenim srcem ili jetrom i s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije.

Teško oštećenje jetrene funkcije
Nisu potrebne prilagodbe terapijske doze kod bolesnika s presađenim bubregom i teškim oštećenjem jetrenog parenhima. Nema podataka o primjeni u bolesnika s presađenim srcem i teškim oštećenjem jetrenog parenhima.

Liječenje tijekom epizoda odbacivanja
Odrasli
Mikofenolatna kiselina (engl. *mycophenolic acid*, MPA) je aktivni metabolit mofetilmikofenolata. Odbacivanje presađenog bubrega ne dovodi do promjena u farmakokinetici MPA pa nije potrebno smanjiti dozu ni prekinuti liječenje. Ne postoji osnova za promjenu terapijske doze nakon odbacivanja presađenog srca. Farmakokinetički podaci za slučaj odbacivanja presađene jetre nisu dostupni.

Pedijatrijska populacija
Nema dostupnih podataka o liječenju prvog ili ponovnog odbacivanja presatka u pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili njegove primjene

Budući da je mofetilmikofenolat pokazao teratogene učinke kod štakora i kunića, tablete se ne smiju drobiti kako bi se izbjeglo udisanje ili izravan kontakt kože ili sluznica s praškom. Ako dođe do kontakta, treba temeljito oprati zahvaćeno područje vodom i sapunom, a oči isprati običnom vodom.

4.3 Kontraindikacije

Myfenax se ne smije davati bolesnicima s preosjetljivošću na mofetilmikofenolat, mikofenolatnu kiselinu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Primijećene su reakcije preosjetljivosti na ovaj lijek (vidjeti dio 4.8).

Lijek se ne smije davati ženama reproduktivne dobi koje ne koriste visoko učinkovite metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

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

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

Lijek se ne smije davati dojiljama (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Novotvorine

Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uključujući Myfenax, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.8). Čini se da je rizik vezan uz intenzitet i trajanje imunosupresije, a ne uz primjenu nekog određenog lijeka. Da bi se umanjio rizik od nastajanja karcinoma kože, treba ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i ultraljubičastim (UV) zrakama nošenjem zaštitne odjeće i upotrebom kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Bolesnici liječeni imunosupresivima, uključujući i mofetilmikofenolat, imaju povećani rizik za oportunističke infekcije (bakterijske, gljivične, virusne i protozoalne), infekcije koje mogu imati smrtni ishod i sepse (vidjeti dio 4.8). Takve infekcije uključuju reaktivaciju latentnih virusa, poput reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C i infekcije uzrokovane polioma virusima (nefropatija povezana s BK virusom i progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) povezana s JC virusom). Prijavljeni su slučajevi hepatitisa kao posljedice reaktivacije hepatitisa B ili hepatitisa C u nositelja virusa liječenih imunosupresivima. Te su infekcije često povezane sa suprimiranom ukupnom funkcijom imunološkog sustava i mogu dovesti do ozbiljnih ili smrtonosnih stanja koja liječnici moraju uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnostici kod imunosuprimiranih bolesnika s pogoršavajućom bubrežnom funkcijom ili neurološkim simptomima. Mikofenolatna kiselina ima citostatski učinak na B- i T-limfocite pa bolest COVID-19 može imati teži oblik te je potrebno razmotriti odgovarajuće kliničke korake.

Prijavljeni su slučajevi hipogamaglobulinemije povezani s rekurentnim infekcijama kod bolesnika koji su primali mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajeva zamjena mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je vraćanjem razine serumskog IgG-a na normalu. Bolesnicima koji uzimaju mofetilmikofenolat i razviju rekurentne infekcije moraju se izmjeriti vrijednosti serumskih imunoglobulina. U slučajevima održane, klinički relevantne hipogamaglobulinemije, moraju se razmotriti odgovarajuće kliničke radnje uzimajući u obzir potentne citostatske učinke koje mikofenolatna kiselina ima na T- i B-limfocite.

Objavljeni su izvještaji o bronhiektazijama u odraslih i djece koji su primili mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima. U nekima od tih slučajevima zamjena mofetilmikofenolata drugim imunosupresivom rezultirala je poboljšanjem respiratornih simptoma. Rizik od nastanka bronhiektazija može biti povezan s hipogamaglobulinemijom ili s izravnim učinkom na pluća. Također postoje izolirani izvještaji o intersticijskoj bolesti pluća i plućnoj fibrozi, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se preispitati bolesnike koji razviju perzistentne plućne simptome, kao što su kašalj i dispneja.

Poremećaji krvi i imunološkog sustava

Bolesnike koji primaju mofetilmikofenolat treba pažljivo nadzirati kako bi se opazili znakovi neutropenije, koju može izazvati samo liječenje, lijekovi koji se istodobno primjenjuju, virusne infekcije ili kombinacija tih uzroka. Kod bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat trebalo bi raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija (apsolutni broj neutrofila < 1,3 x 10^3/µl), možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu mofetilmikofenolata.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (engl. *Pure Red Cell Aplasia,* PRCA) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Način na koji mofetilmikofenolat uzrokuje izoliranu aplaziju eritrocita nije poznat. Smanjenje doze i prestanak liječenja mofetilmikofenolatom može dovesti do povlačenja izolirane aplazije eritrocita. U transplantiranih primatelja promjene u liječenju mofetilmikofenolatom trebaju biti pod odgovarajućim nadzorom kako bi se smanjio rizik od odbacivanja presatka (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike koji primaju mofetilmikofenolat potrebno je uputiti da odmah prijave bilo koji znak infekcije, neočekivanu pojavu modrica, krvarenje ili bilo koju drugu manifestaciju zatajivanja koštane srži.

Bolesnike treba upozoriti da će tijekom liječenja mofetilmikofenolatom cijepljenje možda biti manje djelotvorno te da treba izbjegavati primjenu živog atenuiranog cjepiva (vidjeti dio 4.5). Cjepivo protiv gripe može biti korisno. Liječnici koji ga propisuju trebaju se pridržavati državnih smjernica za cijepljenje protiv gripe.

Poremećaji probavnog sustava

Primjena mofetilmikofenolata povezuje se s povećanom incidencijom nuspojava vezanih uz probavni sustav, uključujući manje česte pojave ulkusa gastrointestinalnog trakta, krvarenja i perforacije. Kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava liječenje se mora provoditi s oprezom.

Mikofenolat je inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH). Stoga treba izbjegavati njegovu primjenu kod bolesnika s rijetkim nasljednim nedostatkom hipoksantin gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT) poput Lesch-Nyhanova i Kelley-Seegmillerova sindroma.

Interakcije

Potreban je oprez kada se kombinirana terapija prebacuje s protokola koji sadrže imunosupresive koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, npr. ciklosporin, na druge lijekove koji nemaju takav učinak, npr. takrolimus, sirolimus, belatacept, ili obratno, jer to može dovesti do promjena u izloženosti MPA-u. Lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom MPA (npr. kolestiramin, antibiotici) treba primjenjivati uz oprez jer mogu sniziti plazmatske razine mikofenolata i smanjiti njegovu djelotvornost (vidjeti također dio 4.5).

Ne preporučuje se primjenjivati mofetilmikofenolat istodobno s azatioprinom jer njihova istodobna primjena nije ispitana.

Omjer rizika i koristi primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji sa sirolimusom nije ustanovljen (vidjeti i dio 4.5).

Terapijsko praćenje koncentracije lijeka
Možda će biti primjereno provesti terapijsko praćenje koncentracije MPA kod prelaska na drugu kombiniranu terapiju (npr. s ciklosporina na takrolimus ili obrnuto) ili kako bi se osigurala odgovarajuća imunosupresija u bolesnika s visokim imunološkim rizikom (npr. rizik od odbacivanja presatka, liječenje antibioticima, dodavanje ili prekid primjene lijeka koji uzrokuje interakciju).

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Vrlo ograničeni podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na veću učestalost sljedećih štetnih događaja u bolesnika mlađih od 6 godina u odnosu na starije bolesnike:
- limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito poslijetransplantacijskih limfoproliferacijskih poremećaja u bolesnika sa srčanim presatkom.
- poremećaja krvi i limfnog sustava, uključujući anemiju i neutropeniju u bolesnika sa srčanim prestakom. To se odnosi na djecu mlađu od 6 godina u odnosu na starije bolesnike i u odnosu na pedijatrijske primatelje jetrenog/bubrežnog presatka.
  Kod bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat potrebno je raditi kompletnu krvnu sliku jedanput tjedno tijekom prvog mjeseca, dva puta mjesečno tijekom drugog i trećeg mjeseca liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom prve godine. Ako se pojavi neutropenija, možda će biti primjereno privremeno ili potpuno prekinuti primjenu mofetilmikofenolata.
- poremećaja probavnog sustava, uključujući proljev i povraćanje.
  Liječenje se mora primjenjivati uz oprez kod bolesnika s aktivnom ozbiljnom bolešću probavnog sustava.

Stariji bolesnici
U usporedbi s mlađim osobama, kod starijih bolesnika može postojati povećan rizik od štetnih događaja, kao što su određene infekcije (uključujući tkivno invazivnu citomegalovirusnu bolest), a potencijalno i gastrointestinalno krvarenje te plućni edem (vidjeti dio 4.8).

Teratogeni učinci

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

Kontracepcija (vidjeti dio 4.6)

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

Za savjete o kontracepciji za muškarce vidjeti dio 4.6.

Edukacijski materijali

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

Dodatne mjere opreza

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

Pomoćna tvar

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aciklovir

Veće koncentracije aciklovira u plazmi primijećene su prilikom primjene mofetilmikofenolata s aciklovirom, u odnosu na zasebnu primjenu svakog lijeka. Promjene u farmakokinetici mikofenolglukuronida (MPAG-a) (fenolni glukuronid MPA) bile su minimalne (MPAG se povećao za 8 %) i nisu se smatrale klinički značajnima. Budući da se kod oštećenja bubrežne funkcije koncentracije MPAG-a u plazmi povećavaju kao i koncentracije aciklovira, moguće je da se mofetilmikofenolat i aciklovir, ili njegovi predlijekovi, npr. valaciklovir, natječu za tubularno izlučivanje pa može doći do dodatnih povećanja koncentracija oba lijeka.

Antacidi i inhibitori protonske pumpe (IPP)

Primijećeno je smanjenje izloženosti MPA-u u slučajevima kada su antacidi, poput magnezijevog i aluminijevog hidroksida te IPP, uključujući lanzoprazol i pantoprazol bili primjenjivani zajedno s mofetilmikofenolatom. Uspoređujući stope odbacivanja transplantata ili stope gubitka presatka između bolesnika koji su uzimali mofetilmikofenolat i IPP naspram bolesnika koji s mofetilmikofenolatom nisu uzimali IPP, nisu primijećene značajne razlike. Ti podaci podržavaju ekstrapolaciju ovih zaključaka na sve antacide jer je smanjenje izloženosti u slučaju kada je mofetilmikofenolat istodobno primjenjivan s magnezijevim i aluminijevim hidroksidom značajno manje, nego kada je mofetilmikofenolat istodobno primjenjivan s IPP.

Lijekovi koji se uključuju u enterohepatičnu recirkulaciju (npr. kolestiramin, ciklosporin A, antibiotici)
Za lijekove koji interferiraju s enterohepatičnom recirkulacijom potreban je povećani oprez zbog mogućnosti smanjenja djelotvornosti mofetilmikofenolata.

Kolestiramin
Nakon primjene jedne doze od 1,5 g mofetilmikofenolata u normalnih zdravih osoba koje su prethodno liječene dozom od 4 g kolestiramina triput dnevno tijekom četiri dana, došlo je do smanjenja AUC-a (površina ispod krivulje) MPA za 40 % (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tijekom istodobne primjene potreban je povećani oprez zbog moguće smanjene djelotvornosti mofetilmikofenolata.

Ciklosporin A
Mofetilmikofenolat ne utječe na farmakokinetiku ciklosporina A.
Nasuprot tome, ako se prekine istodobno liječenje ciklosporinom A, treba očekivati povećanje AUC-a MPA od oko 30%. Ciklosporin A interferira s enterohepatičnom recirkulacijom MPA, što u bolesnika s presađenim bubregom koji se liječe mofetilmikofenolatom i ciklosporinom A smanjuje izloženost MPA-u za 30-50% u usporedbi s bolesnicima koji primaju sirolimus ili belatacept i slične doze mofetilmikofenolata (vidjeti i dio 4.4). Nasuprot tome, kada se bolesnika prebacuje s ciklosporina A na neki od imunosupresiva koji ne interferiraju s enterohepatičnom cirkulacijom MPA, treba očekivati promjene u izloženosti MPA-u.

Antibiotici koji uništavaju bakterije koje proizvode ß-glukuronidaze u crijevima (npr. aminoglikozidi, cefalosporini, fluorokinoloni i penicilinske skupine antibiotika) mogu interferirati s enterohepatičnom recirkulacijom MPAG-a/MPA-a i tako dovesti do smanjene sistemske izloženosti MPA-u. Dostupne su informacije o sljedećim antibioticima:

Ciprofloksacin ili amoksicilin s klavulanskom kiselinom
Kod primatelja bubrežnog presatka uočena su smanjenja najnižih koncentracija mikofenolatne kiseline (izmjerene neposredno prije primjene sljedeće doze) za oko 50% u prvim danima nakon početka primjene oralnog ciprofloksacina ili amoksicilina plus klavulanske kiseline. Ovaj se učinak smanjuje daljnjom primjenom antibiotika i prestaje unutar nekoliko dana od prekida primjene antibiotika. Promjene koncentracije lijeka neposredno prije sljedeće doze možda nisu točan pokazatelj promjene ukupne izloženosti MPA-u. Stoga, ako nema kliničkih dokaza disfunkcije presatka, promjena doze mofetilmikofenolata obično nije potrebna. Međutim, potreban je strog klinički nadzor tijekom kombiniranog liječenja i kratko nakon liječenja antibiotikom.

Norfloksacin i metronidazol
Kod zdravih dobrovoljaca nisu opažene značajne interakcije pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i norfloksacina ili metronidazola. Međutim, kombinacija norfloksacina i metronidazola smanjila je izloženost MPA-u za približno 30% nakon jedne doze mofetilmikofenolata.

Trimetoprim/sulfametoksazol
Nije opažen učinak na bioraspoloživost MPA-a.

Lijekovi koji utječu na glukuronidaciju (npr. izavukonazol, telmisartan)
Istodobna primjena lijekova koji utječu na glukuronidaciju MPA-a može promijeniti izloženost MPA-u. Stoga se preporučuje oprez kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s mofetilmikofenolatom.

Izavukonazol
Kod istodobne primjene izavukonazola primijećen je porast izloženosti MPA-u ($AUC_{0-\infty}$) za 35%.

Telmisartan
Istodobna primjena telmisartana i mofetilmikofenolata snizila je koncentracije MPA za približno 30%. Telmisartan mijenja eliminaciju MPA tako što pospješuje ekspresiju PPAR gama (receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-gama), što pak dovodi do pojačane ekspresije i aktivnosti izooblika 1A9 enzima uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT1A9). Kada su se uspoređivale stope odbacivanja presatka, stope gubitka presatka ili profili nuspojava između bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom koji su istodobno primali telmisartan i onih koji nisu primali telmisartan, nisu primijećene kliničke posljedice farmakokinetičke interakcije između tih dvaju lijekova.

Ganciklovir

Na temelju rezultata ispitivanja jednokratne primjene oralnog mofetilmikofenolata i intravenskog ganciklovira u preporučenoj dozi te poznatih učinaka oštećenja bubrega na farmakokinetiku mofetilmikofenolata (vidjeti dio 4.2) i ganciklovira, pretpostavilo se da će istodobna primjena tih lijekova (koji se natječu za mehanizam bubrežnog tubularnog izlučivanja) rezultirati povećanjem

koncentracija MPAG-a i ganciklovira. Ne očekuje se znatna promjena farmakokinetike MPA pa nije potrebna prilagodba doze mofetilmikofenolata. Kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se istodobno primjenjuju mofetilmikofenolat i ganciklovir ili njegovi predlijekovi, npr. valganciklovir, treba razmotriti primjenu preporučene doze ganciklovira i pažljivo nadzirati bolesnika.

Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena mofetilmikofenolata nije klinički značajno utjecala na farmakodinamiku i farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 5.2).

Rifampicin

Kod bolesnika koji ne uzimaju i ciklosporin, istodobna primjena mofetilmikofenolata i rifampicina rezultirala je smanjenjem izloženosti MPA-u ($AUC_{0–12\,h}$) od 18% do 70%. Preporučuje se praćenje razina izloženosti MPA-u i prilagođavanje doze mofetilmikofenolata prema njima radi zadržavanja kliničke djelotvornosti pri istodobnoj primjeni rifampicina.

Sevelamer

Smanjenje C_{max} i $AUC_{0–12h}$ MPA za 30% odnosno 25% primijećeno je pri istodobnoj primjeni mofetilmikofenolata i sevelamera bez ikakvih kliničkih posljedica (tj. odbacivanja presađenog organa). Preporučuje se, međutim, primjena mofetilmikofenolata barem jedan sat prije odnosno tri sata nakon uzimanja sevelamera da bi se umanjio utjecaj na apsorpciju MPA. Ne postoje podaci o primjeni mofetilmikofenolata s lijekovima koji vežu fosfate, osim sevelamera.

Takrolimus

Kod primatelja s presađenom jetrom kod kojih je započeto liječenje mofetilmikofenolatom i takrolimusom, razine takrolimusa nisu značajnije utjecale na AUC i C_{max} MPA,aktivnog metabolita mofetilmikofenolata. Čini se da mofetilmikofenolat nije promijenio koncentraciju takrolimusa u bolesnika s presađenim bubregom. Međutim, u bolesnika s presađenom jetrom koji su uzimali takrolimus, došlo je do povećanja AUC-a takrolimusa za otprilike 20 % pri uzimanju višestrukih doza mofetilmikofenolata (1,5 g dvaput dnevno, ujutro i uvečer) (vidjeti i dio 4.4).

Živa cjepiva

Živa cjepiva ne bi se smjela davati bolesnicima s oslabljenim imunološkim odgovorom. Odgovor protutijela na druga cjepiva mogao bi biti slabiji (vidjeti i dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Moguće interakcije

Istodobna primjena probenecida i mofetilmikofenolata kod majmuna trostruko podiže AUC MPAG-a u plazmi. Na taj se način druge tvari, koje prolaze bubrežno tubularno izlučivanje, mogu natjecati s MPAG-om i tako povećavati koncentracije MPAG-a u plazmi ili druge tvari koja će se tubularno izlučiti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Tijekom primjene mofetilmikofenolata mora se izbjegavati trudnoća. Stoga žene reproduktivne dobi moraju prije započinjanja liječenja, tijekom liječenja i još šest tjedana nakon prekida liječenja koristiti

najmanje jedan pouzdan oblik kontracepcije (vidjeti dio 4.3), osim ako je kao metoda kontracepcije odabrana apstinencija. Prednost se daje istodobnoj uporabi dvaju komplementarnih oblika kontracepcije.

Trudnoća

Mofetilmikofenolat je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji prikladno alternativno liječenje kojim bi se spriječilo odbacivanje presatka. Liječenje ne smije započeti prije nego što se predoči negativan nalaz testa na trudnoću kako bi se isključila mogućnost nehotične primjene u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

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

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

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

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

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su kongenitalne malformacije, uključujući višestruke malformacije, kod djece bolesnica koje su bile izložene mofetilmikofenolatu u kombinaciji s drugim imunosupresivima tijekom trudnoće. Najčešće su prijavljene sljedeće malformacije:

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

Osim toga, prijavljeni su i izolirani slučajevi sljedećih malformacija:

- mikroftalmije
- prirođene ciste na koroidnom pleksusu
- ageneze *septuma pellucidum*
- ageneze olfaktornog živca.

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

Dojenje

Ograničeni podaci pokazuju da se mikofenolatna kiselina izlučuje u majčino mlijeko. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava mikofenolatne kiseline kod dojenčadi, liječenje je kontraindicirano u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Muškarci

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

MPA ima snažan teratogeni učinak. Nije poznato je li MPA prisutan u spermi. Izračuni temeljeni na podacima prikupljenima u životinja pokazuju da je maksimalna količina MPA koja bi se potencijalno mogla prenijeti na ženu toliko mala da njezin učinak nije vjerojatan. U ispitivanjima na životinjama mikofenoklat se pokazao genotoksičnim pri koncentracijama koje tek neznatno premašuju terapijske razine izloženosti u ljudi, zbog čega se rizik od genotoksičnog učinka na stanice sperme ne može potpuno isključiti.

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

Plodnost

Pri peroralnim dozama do 20 mg/kg/dan mofetilmikofenolat nije imao učinka na plodnost mužjaka štakora. Sistemska izloženost pri tim dozama je 2 – 3 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan kod bolesnika s presatkom bubrega i 1,3 – 2 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. U ispitivanju plodnosti i reprodukcije ženki, provedenom na štakorima, peroralne doze od 4,5 mg/kg/dan uzrokovale su malformacije (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus) u prvom naraštaju potomaka, dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost pri ovoj dozi iznosila je otprilike 0,5 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presatkom bubrega, odnosno približno 0,3 puta kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presatkom srca. Nisu bili vidljivi učinci na plodnost i reprodukcijske parametre ni u ženki ni u daljnjim naraštajima.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mofetilmikofenolat umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Liječenje može uzrokovati somnolenciju, konfuziju, omaglicu, tremor ili hipotenziju, pa se bolesnicima preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Proljev (do 52,6%), leukopenija (do 45,8%), bakterijske infekcije (do 39,9%) i povraćanje (do 39,1%) bile su neke od najčešćih i/ili najozbiljnijih nuspojava primjene mofetilmikofenolata u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Također je dokazana veća učestalost određenih vrsta infekcija (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava
U Tablici 1 navedene su nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, zajedno s učestalošću njihova pojavljivanja. Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često

(≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000) i vrlo rijetko (< 1/10 000). Zbog opaženih velikih razlika u učestalosti određenih nuspojava lijeka kod primjene u različitim indikacijama, učestalost je navedena zasebno za bolesnike s bubrežnim, jetrenim i srčanim presatkom.

Tablica 1 Popis nuspojava u ispitivanjima liječenja mofetilmikofenolatom u odraslih i adolescenata ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava (MedDRA) Klasifikacija organskih sustava	**Bubrežni presadak**	**Jetreni presadak**	**Srčani presadak**
	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije			
Bakterijske infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Gljivične infekcije	često	vrlo često	vrlo često
Protozoalne infekcije	manje često	manje često	manje često
Virusne infekcije	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Dobroćudna kožna novotvorina	često	često	često
Limfom	manje često	manje često	manje često
Limfoproliferacijski poremećaj	manje često	manje često	manje često
Novotvorina	često	često	često
Rak kože	često	manje često	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Anemija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Izolirana aplazija eritrocita	manje često	manje često	manje često
Zatajivanje koštane srži	manje često	manje često	manje često
Ekhimoza	često	često	vrlo često
Leukocitoza	često	vrlo često	vrlo često
Leukopenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pancitopenija	često	često	manje često
Pseudolimfom	manje često	manje često	često
Trombocitopenija	često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Acidoza	često	često	vrlo često
Hiperkolesterolemija	vrlo često	često	vrlo često
Hiperglikemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperkalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hiperlipidemija	često	često	vrlo često
Hipokalcijemija	često	vrlo često	često
Hipokalijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipomagnezijemija	često	vrlo često	vrlo često
Hipofosfatemija	vrlo često	vrlo često	često
Hiperuricemija	često	često	vrlo često
Giht	često	često	vrlo često
Smanjenje tjelesne težine	često	često	često
Psihijatrijski poremećaji			
Konfuzno stanje	često	vrlo često	vrlo često

Depresija	često	vrlo često	vrlo često
Nesanica	često	vrlo često	vrlo često
Agitacija	manje često	često	vrlo često
Anksioznost	često	vrlo često	vrlo često
Poremećeno razmišljanje	manje često	često	često
Poremećaji živčanog sustava			
Omaglica	često	vrlo često	vrlo često
Glavobolja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipertonija	često	često	vrlo često
Parestezija	često	vrlo često	vrlo često
Somnolencija	često	često	vrlo često
Tremor	često	vrlo često	vrlo često
Konvulzije	često	često	često
Dizgeuzija	manje često	manje često	često
Srčani poremećaji			
Tahikardija	često	vrlo često	vrlo često
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hipotenzija	često	vrlo često	vrlo često
Limfokela	manje često	manje često	manje često
Venska tromboza	često	često	često
Vazodilatacija	često	često	vrlo često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Bronhiektazija	manje često	manje često	manje često
Kašalj	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispneja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Intersticijska plućna bolest	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Pleuralni izljev	često	vrlo često	vrlo često
Plućna fibroza	vrlo rijetko	manje često	manje često
Poremećaji probavnog sustava			
Distenzija abdomena	često	vrlo često	često
Bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Kolitis	često	često	često
Konstipacija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Smanjen tek	često	vrlo često	vrlo često
Proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Dispepsija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Ezofagitis	često	često	često
Eruktacija	manje često	manje često	često
Flatulencija	često	vrlo često	vrlo često
Gastritis	često	često	često
Gastrointestinalno krvarenje	često	često	često
Gastrointestinalni ulkus	često	često	često
Hiperplazija gingive	često	često	često
Ileus	često	često	često
Ulkusi u ustima	često	često	često

Mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Pankreatitis	manje često	često	manje često
Stomatitis	često	često	često
Povraćanje	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	manje često	često	često
Hipogamaglobulinemija	manje često	vrlo rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči			
Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	često	često	često
Povišene vrijednosti laktat dehidrogenaze u krvi	često	manje često	vrlo često
Povišene vrijednosti jetrenih enzima	često	vrlo često	vrlo često
Hepatitis	često	vrlo često	manje često
Hiperbilirubinemija	često	vrlo često	vrlo često
Žutica	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Akne	često	često	vrlo često
Alopecija	često	često	često
Osip	često	vrlo često	vrlo često
Hipertrofija kože	često	često	vrlo često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Artralgija	često	često	vrlo često
Mišićna slabost	često	često	vrlo često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Povišena razina kreatinina u krvi	često	vrlo često	vrlo često
Povišena razina ureje u krvi	manje često	vrlo često	vrlo često
Hematurija	vrlo često	često	često
Oštećenje bubrežne funkcije	često	vrlo često	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Astenija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Zimica	često	vrlo često	vrlo često
Edem	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Hernija	često	vrlo često	vrlo često
Malaksalost	često	često	često
Bol	često	vrlo često	vrlo često
Pireksija	vrlo često	vrlo često	vrlo često
Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina	manje često	manje često	manje često

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti
Bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju koja obuhvaća kombinaciju lijekova, uz ostalo i mofetilmikofenolat, izloženi su povećanom riziku od nastajanja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kože (vidjeti dio 4.4). Podaci o sigurnosti prikupljani tijekom tri godine među bolesnicima s presađenim bubregom i srcem nisu pokazali neočekivane promjene u incidenciji zloćudnih bolesti u

odnosu na jednogodišnje podatke. Bolesnici s presađenom jetrom praćeni su u razdoblju od najmanje 1 do najdulje 3 godine.

Infekcije
Svi bolesnici s liječeni imunosupresivima izloženi su povećanom riziku od bakterijskih, virusnih i gljivičnih infekcija (od kojih neke mogu imati smrtni ishod), uključujući infekcije uzrokovane oportunističkim agensima i reaktivacijom latentnih virusa. Rizik se povećava s ukupnom količinom imunosupresiva (vidjeti dio 4.4). Najozbiljnije infekcije bile su sepsa, peritonitis, meningitis, endokarditis, tuberkuloza i atipična mikobakterijska infekcija. Najčešće oportunističke infekcije koje se pojavljuju kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat (2 g ili 3 g dnevno) uz druge imunosupresive u kontroliranim kliničkim ispitivanjima u bolesnika s presađenim bubregom, srcem i jetrom, tijekom praćenja od barem godinu dana, bile su mukokutana kandidijaza, citomegalovirusna (CMV) viremija/sindrom i herpes simpleks. Udio bolesnika oboljelih od CMV viremije/sindroma iznosio je 13,5 %.
U bolesnika liječenih imunosupresivima, uključujući mofetilmikofenolat, prijavljeni su slučajevi nefropatije povezane s BK virusom, kao i slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom.

Poremećaji krvi i limfnog sustava
Citopenije, uključujući leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju i pancitopeniju, poznat su rizik povezan s mofetilmikofenolatom i mogu dovesti do infekcija i krvarenja ili pridonijeti njihovu razvoju (vidjeti dio 4.4). Budući da su prijavljene agranulocitoza i neutropenija, preporučuje se redovito praćenje bolesnika koji uzimaju mofetilmikofenolat (vidjeti dio 4.4). U bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom prijavljeni su slučajevi aplastične anemije i zatajivanja koštane srži, od kojih su neki imali smrtni ishod.

Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije eritrocita (PRCA) kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom (vidjeti dio 4.4).

Zapaženi su izolirani slučajevi patološke morfologije neutrofila, uključujući i stečenu Pelger-Huet anomaliju kod bolesnika liječenih mofetilmikofenolatom. Te promjene nisu povezane s oštećenjem funkcije neutrofila. Te promjene kod krvnih pretraga mogu predstavljati „pomak u lijevo" zrelosti neutrofila koji se, kod imunosuprimiranih bolesnika poput onih koji primaju mofetilmikofenolat, može pogrešno interpretirati kao znak infekcije.

Poremećaji probavnog sustava
Najozbiljniji poremećaji probavnog sustava bili su ulceracija i krvarenje, koji su poznati rizici povezani s mofetilmikofenolatom. U pivotalnim su kliničkim ispitivanjima često prijavljeni ulkusi u ustima, jednjaku, želucu, dvanaesniku i crijevima, često praćeni krvarenjem kao komplikacijom, kao i hematemeza, melena te hemoragijski oblici gastritisa i kolitisa. Međutim, najčešći poremećaji probavnog sustava bili su proljev, mučnina i povraćanje. Endoskopske pretrage provedene u bolesnika s proljevom povezanim s mofetilmikofenolatom ukazale su na izolirane slučajeve atrofije crijevnih resica (vidjeti dio 4.4).

Preosjetljivost
Prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući angioneurotski edem i anafilaktičku reakciju.

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje
U bolesnica izloženih mofetilmikofenolatu prijavljeni su slučajevi spontanog pobačaja, prvenstveno u prvom tromjesečju trudnoće, vidjeti dio 4.6.

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

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja
Zabilježeni su izolirani slučajevi intestinalne plućne bolesti i pulmonarne fibroze kod bolesnika liječnih mofetilmikofenolatom u kombinaciji s drugim imunosupresivima, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Također su zabilježeni slučajevi bronhiektazija kod djece i odraslih.

Poremećaji imunološkog sustava
Prijavljena je hipogamaglobulinemija kod bolesnika koji primaju mofetilmikofenolat u kombinaciji s drugim imunosupresivima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
U pivotalnim je ispitivanjima vrlo često prijavljen edem, uključujući periferni edem, edem lica i edem skrotuma. Osim toga, vrlo je često prijavljena i mišićno-koštana bol, poput mialgije te boli u vratu i leđima.

Akutni upalni sindrom povezan s inhibitorima *de novo* sinteze purina opisan je nakon stavljanja lijeka u promet kao paradoksna proupalna reakcija povezana s mofetilmikofenolatom i mikofenolatnom kiselinom, a karakteriziraju ga vrućica, artralgija, artritis, bol u mišićima i povišene razine upalnih biljega. U prikazima slučajeva u literaturi navodi se brzo poboljšanje stanja nakon prekida primjene lijeka.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Vrsta i učestalost nuspojava procjenjivale su se u dugoročnom kliničkom ispitivanju provedenom u 33 pedijatrijska bolesnika s presađenim bubregom u dobi od 3 do 18 godina koja su primala oralni mofetilmikofenolat u dozi od 23 mg/kg dvaput dnevno. Sveukupno je sigurnosni profil kod tih 33 djece i adolescenata bio sličan onomu opaženom u odraslih primatelja alogenih presadaka solidnih organa.
Slična su opažanja zabilježena i u drugom kliničkom ispitivanju, u kojem je sudjelovalo 100 pedijatrijskih primatelja bubrežnog presatka u dobi od 1 do 18 godina. Vrsta i učestalost nuspojava u bolesnika koji su primali oralni mofetilmikofenolat u dozi od 600 mg/m^2 do najviše 1 g/m^2 dvaput dnevno bile su usporedive s onima opaženima u odraslih koji su primali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno. Sažetak nuspojava koje su se javljale češće prikazan je u Tablici 2 u nastavku.

Tablica 2 Sažetak nuspojava opaženih češće u ispitivanjima mofetilmikofenolata kod 100 pedijatrijskih bolesnika s presađenim bubregom (doziranje prema dobi/tjelesnoj površini [600 mg/m^2 do najviše 1 g/m^2 dvaput dnevno])

Nuspojava **(MedDRA)** **Klasifikacija organskih sustava**	**< 6 godina (n=33)**	**6-11 godina (n=34)**	**12-18 godina (n=33)**
Infekcije i infestacije	vrlo često (48,5%)	vrlo često (44,1%)	vrlo često (51,5%)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Leukopenija	vrlo često (30,3%)	vrlo često (29,4%)	vrlo često (12,1%)
Anemija	vrlo često (51,5%)	vrlo često (32,4%)	vrlo često (27,3%)
Poremećaji probavnog sustava			
Proljev	vrlo često (87,9%)	vrlo često (67,6%)	vrlo često (30,3%)
Povraćanje	vrlo često (69,7%)	vrlo često (44,1%)	vrlo često (36,4%)

Na temelju ograničenog podskupa podataka (tj. 33 od 100 bolesnika), učestalost teškog proljeva (često, 9,1%) i mukokutane kandidijaze (vrlo često, 21,2%) bila je veća u djece mlađe od 6 godina nego u starijoj pedijatrijskoj kohorti, u kojoj nije prijavljen nijedan slučaj teškog proljeva (0,0%), dok se mukokutana kandidijaza javljala često (7,5%).

Pregled dostupne medicinske literature o pedijatrijskim primateljima jetrenih i srčanih presadaka pokazuje da vrsta i učestalost prijavljenih nuspojava odgovaraju onima opaženima u pedijatrijskih i odraslih bolesnika nakon presađivanja bubrega.

Vrlo ograničeni podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na veću učestalost sljedećih štetnih događaja u bolesnika mlađih od 6 godina u odnosu na starije bolesnike (vidjeti dio 4.4):
- limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito poslijetransplantacijskih limfoproliferacijskih poremećaja u bolesnika sa srčanim presatkom
- poremećaja krvi i limfnog sustava, uključujući anemiju i neutropeniju u bolesnika sa srčanim prestakom mlađih od 6 godina u odnosu na starije bolesnike i u odnosu na pedijatrijske primatelje jetrenog/bubrežnog presatka
- poremećaja probavnog sustava, uključujući proljev i povraćanje.

Bolesnici s bubrežnim presatkom mlađi od 2 godine mogli bi biti izloženi većem riziku od infekcija i respiratornih događaja nego stariji bolesnici. Međutim, te podatke treba tumačiti uz oprez zbog vrlo ograničenog broja prijava nakon stavljanja lijeka u promet koje se odnose na iste bolesnike s višestrukim infekcijama.

U slučaju nuspojava može se razmotriti privremeno smanjenje doze ili privremeni prekid liječenja, u skladu s kliničkom potrebom.

Starije osobe
Starije osobe (≥ 65 godina) u većini su slučajeva izložene povećanom riziku od nuspojava zbog imunosupresije. Starije osobe koje primaju mofetilmikofenolat kao dio kombiniranog imunosupresivnog liječenja mogu u odnosu na mlađe pojedince biti izložene povećanom riziku od određenih infekcija (uključujući invazivnu citomegalovirusnu bolest tkiva), a vjerojatno i gastrointestinalnih krvarenja te plućnog edema.

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

4.9 Predoziranje

Izvješća o predoziranju mofetilmikofenolatom zabilježena su tijekom kliničkih ispitivanja te nakon stavljanja lijeka u promet. U velikoj većini tih slučajeva štetni događaji ili nisu zabilježeni ili su odgovarali poznatom sigurnosnom profilu lijeka i imali povoljan ishod. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet opaženi su izolirani ozbiljni štetni događaji, uključujući jedan slučaj sa smrtnim ishodom.

Očekuje se da bi predoziranje mofetilmikofenolatom možda moglo rezultirati prekomjernim potiskivanjem funkcije imunološkog sustava i povećanjem podložnosti infekcijama, kao i supresijom koštane srži (vidjeti dio 4.4). Ako se pojavi neutropenija, treba prekinuti primjenu mofetilmikofenolata ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.4).

Ne treba očekivati da će se hemodijalizom ukloniti klinički značajne količine MPA ili MPAG-a. Lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, npr. kolestiramin, mogu ukloniti MPA smanjivanjem enterohepatične recirkulacije lijeka (vidjeti dio 5.2).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA06

Mehanizam djelovanja
Mofetilmikofenolat je 2-morfolinoetil ester mikofenolatne kiseline (MPA). MPA je selektivan, nekompetitivni i reverzibilan IMPDH te stoga inhibira put *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez ugradnje u DNK. Budući da su T- i B-limfociti izuzetno ovisni o *de novo* sintezi purina u svojoj proliferaciji, a druge vrste stanica mogu iskoristiti pomoćne puteve, citostatski učinci MPA izraženiji su na limfocite nego na druge stanice.
Osim inhibicije IMPDH-a i posljedične deprivacije limfocita, MPA utječe i na stanične kontrolne točke odgovorne za metaboličko programiranje limfocita. Na ljudskim CD4+ T-stanicama pokazalo se da MPA mijenja transkripcijsku aktivnost u limfocitima iz stanja proliferacije u kataboličke procese važne za metabolizam i preživljenje, što dovodi do anergije T-stanica, pri čemu stanice prestaju odgovarati na svoj specifični antigen.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, mofetilmikofenolat brzo se i ekstenzivno apsorbira i prolazi cjelokupni metabolizam sve do aktivnog metabolita, MPA. Imunosupresivna aktivnost mofetilmikofenolata povezana je s koncentracijom MPA što je dokazano supresijom akutnog odbacivanja nakon presađivanja bubrega. Srednja bioraspoloživost oralnog mofetilmikofenolata utemeljena na AUC-u MPA iznosi 94% u odnosu na intravenski mofetilmikofenolat. Hrana nema utjecaj na veličinu apsorpcije (AUC-a MPA) mofetilmikofenolata kad se kod bolesnika s presađenim bubregom primjenjuje u dozama od 1,5 g dvaput dnevno. Međutim, MPA C_{max} je u prisutnosti hrane smanjena za 40%. Mofetilmikofenolat nije mjerljiv u plazmi nakon peroralne primjene.

Distribucija

Kao rezultat enterohepatične recirkulacije sekundarni porasti koncentracije MPA u plazmi obično su primijećeni u razdoblju od otprilike 6 - 12 sati nakon primjene doze. Smanjenje AUC-a MPA od otprilike 40 % vezano je uz istodobnu primjenu kolestiramina (4 g triput dnevno), ukazuju na značajnu količinu enterohepatične recirkulacije.
MPA je pri klinički značajnim koncentracijama vezan na albumin u plazmi u iznosu od 97%.
U ranom poslijetransplantacijskom razdoblju (< 40 dana nakon presađivanja) srednje vrijednosti AUC-a MPA u bolesnika s presatkom bubrega, srca i jetre bile su približno 30% niže, a vrijednosti C_{max} približno 40% niže u odnosu na kasno poslijetransplantacijsko razdoblje (3 – 6 mjeseci nakon presađivanja).

Biotransformacija

MPA se uglavnom metabolizira glukuronil transferazom (izooblik UGT1A9), stvarajući neaktivan fenolni glukuronid MPA (MPAG). *In vivo*, MPAG se enterohepatičnom recirkulacijom ponovno pretvara u slobodni MPA. Nastaje i sporedan metabolit, acilglukuronid (AcMPAG). AcMPAG je farmakološki aktivan i smatra se da bi mogao biti odgovoran za neke od nuspojava mofetilmikofenolata (proljev, leukopenija).

Eliminacija

Zanemariva količina lijeka izlučuje se u urin u obliku MPA (< 1% doze). Peroralna primjena radioizotopom označenog mofetilmikofenolata rezultira potpunom ponovnom detekcijom primijenjene doze, od čega se 93% primijenjene doze ponovno detektira u urinu, a 6% u fecesu. Većina (otprilike 87%) primijenjene doze izlučuje se u urin u obliku MPAG-a.

Pri kliničkim koncentracijama, MPA i MPAG ne uklanjaju se hemodijalizom. Međutim, pri visokim koncentracijama MPAG-a u plazmi (> 100 µg/ml) uklonjene su male količine MPAG-a. Interferencijom s enterohepatičnom recirkulacijom lijeka, lijekovi za snižavanje razine žučnih kiselina, poput kolestiramina, snizuju AUC MPA (vidjeti dio 4.9).
Raspoloživost MPA ovisi o nekoliko prijenosnika. U raspoloživosti MPA sudjeluju organski anionski transportni polipeptidi (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) i protein povezan s rezistencijom na više lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2); izooblici OATP-a, MRP2 i protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) prijenosnici su povezani s izlučivanjem tih glukuronida kroz žuč. Protein povezan s rezistencijom na više lijekova 1 (MDR1) također može prenositi MPA, ali čini se da je njegov doprinos ograničen na proces apsorpcije. U bubrezima MPA i njegovi metaboliti ulaze u snažne interakcije s bubrežnim organskim anionskim prijenosnicima.

Enterohepatična recirkulacija otežava točno utvrđivanje parametara dispozicije MPA; mogu se navesti samo prividne vrijednosti. U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s autoimunim bolestima opažene su približne vrijednosti klirensa od 10,6 l/h odnosno 8,27 l/h, uz poluvijek od 17 sati. U bolesnika s presatkom organa srednje vrijednosti klirensa bile su više (u rasponu od 11,9 – 34,9 l/h), a srednji poluvijek kraći (5 – 11 sati), uz neznatne razlike među bolesnicima s presatkom bubrega, jetre ili srca. Kod pojedinog se bolesnika ovi parametri eliminacije razlikuju ovisno o vrsti drugih istodobno primijenjenih imunosupresiva, vremenskom razdoblju nakon presađivanja, plazmatskoj koncentraciji albumina i bubrežnoj funkciji. Navedeni faktori objašnjavaju opaženu smanjenu izloženost mikofenolatu kad se mofetilmikofenolat primjenjuje istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.5) kao i tendenciju porasta plazmatskih koncentracija tijekom vremena u usporedbi s vrijednostima opaženima neposredno nakon presađivanja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije
U ispitivanju primjene jedne doze (6 ispitanika/skupina), srednje vrijednosti AUC-a MPA u plazmi ispitanika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije (brzina glomerularne filtracije < 25 ml/min/1,73 m^2) bile su 28 - 75% više u odnosu na srednje vrijednosti koje su primijećene kod normalnih, zdravih ispitanika ili ispitanika s blažim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije. Srednji AUC MPAG-a jedne doze bio je 3-6 puta veći kod ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije nego kod ispitanika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije ili normalnih zdravih ispitanika u skladu s poznatom bubrežnom eliminacijom MPAG-a. Višestruko doziranje mofetilmikofenolata kod bolesnika s teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije nije ispitano. Nema podataka o primjeni u bolesnika s presađenim srcem ili jetrom i teškim kroničnim oštećenjem bubrežne funkcije.

Odgođena funkcija presađenog bubrega
Kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja dolazi do odgođene funkcije presađenog bubrega srednji AUC_{0-12h} MPA mogao se usporediti s AUC-om MPA bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presađenog bubrega. S Srednja vrijednost$AUC_{0-12\,h}$ MPAG-a u plazmi bio je 2-3 puta veća nego kod bolesnika kod kojih nakon presađivanja nije došlo do odgođene funkcije presatka. Kod bolesnika s odgođenom funkcijom presatka može doći do kratkotrajnog povećanja slobodnog udjela i koncentracije MPA u plazmi. Prilagodba doze mofetilmikofenolata nije nužno potrebna.

Oštećenje jetrene funkcije
Kod dobrovoljnih ispitanika s alkoholnom cirozom postupci glukuronidacije MPA u jetri bili su relativno nenarušeni bolešću jetrenog parenhima. Utjecaj jetrene bolesti na te procese vjerojatno ovisi o određenoj bolesti. Jetrene bolesti s oštećenjima koja pretežito zahvaćaju bilijarno stablo, poput primarne bilijarne ciroze, mogu pokazati drugačiji učinak.

Pedijatrijska populacija
Kod 33 pedijatrijska primatelja alogenog bubrežnog presatka utvrđeno je da doza uz koju se predviđa postizanje vrijednosti AUC_{0-12h} MPA najbliže ciljnoj izloženosti od 27,2 h·mg/l iznosi 600 mg/m^2 te da doze izračunate na temelju procijenjene tjelesne površine smanjuju interindividualnu varijabilnost (koeficijent varijacije [engl. *coefficient of variation*, CV]) za približno 10%. Stoga se doziranju na temelju tjelesne površine daje prednost pred doziranjem na temelju tjelesne težine.

Farmakokinetički parametri ispitani su kod do 55 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom (u dobi od 1 do 18 godina) koji su dvaput dnevno peroralno primali 600 mg/m^2 do najviše 1 g/m^2 mofetilmikofenolata. Uz tu su dozu postignute vrijednosti AUC-a MPA slične vrijednostima opaženima u odraslih bolesnika s presađenim bubregom koji su primali 1 g mofetilmikofenolata dvaput dnevno u ranom i kasnom razdoblju nakon presađivanja, kako je navedeno u Tablici 3 u nastavku. Vrijednosti AUC-a MPA u ranom su i kasnom razdoblju nakon presađivanja bile slične u svim pedijatrijskim dobnim skupinama.

Otvoreno ispitivanje sigurnosti, podnošljivosti i farmakokinetike oralnog mofetilmikofenolata u pedijatrijskih primatelja jetrenog presatka uključivalo je 7 pedijatrijskih bolesnika istodobno liječenih ciklosporinom i kortikosteroidom. Procijenjena je doza uz koju se predviđa postizanje izloženosti od 58 h·mg/l u stabilnom razdoblju nakon presađivanja. Srednja vrijednost (± SD) AUC_{0-12} (prilagođena za dozu od 600 mg/m^2) iznosila je 47,0 ± 21,8 h·mg/l, a prilagođeni C_{max} 14,5 ± 4,21 mg/l, dok je medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije iznosio 0,75 h. Stoga bi u ispitivanoj populaciji za postizanje ciljne vrijednosti AUC_{0-12} od 58 h·mg/l u kasnom razdoblju nakon presađivanja bila potrebna doza u rasponu od 740 – 806 mg/m^2 dvaput dnevno.

Usporedba vrijednosti AUC-a MPA normaliziranih za dozu (od 600 mg/m^2) u 12 pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom mlađih od 6 godina 9 mjeseci nakon presađivanja i istih vrijednosti u 7 pedijatrijskih bolesnika s jetrenim presatkom [medijan dobi od 17 mjeseci (raspon: 10 – 60 mjeseci pri uključivanju u ispitivanje)] 6 i više mjeseci nakon presađivanja pokazala je da su kod primjene iste doze vrijednosti AUC-a u pedijatrijskih bolesnika s jetrenim presatkom bile u prosjeku 23% niže od onih u pedijatrijskih bolesnika s bubrežnim presatkom. To je u skladu s potrebom za primjenom veće doze u odraslih bolesnika s jetrenim presatkom nego u odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom za postizanje jednake izloženosti.

U odraslih bolesnika s presatkom liječenih istom dozom mofetilmikofenolata zabilježena je slična izloženost MPA-u među bolesnicima s bubrežnim presatkom i bolesnicima sa srčanim presatkom. U skladu s potvrđeno sličnom izloženošću MPA-u između pedijatrijskih i odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom kod primjene odgovarajućih odobrenih doza, postojeći podaci omogućuju zaključak da će izloženost MPA-u kod primjene preporučenih doza biti slična kod pedijatrijskih i odraslih bolesnika sa srčanim presatkom.

Tablica 3 Srednje izračunate vrijednosti farmakokinetičkih parametara za MPA prema dobi i vremenu nakon presađivanja (bubrežni presadak)

Dobna skupina (n)		Prilagođeni C_{max} mg/l[A] srednja vrijednost ± SD	Prilagođeni AUC_{0-12} h·mg/l srednja vrijednost ± SD (CI)[A]
7. dan			
< 6 god.	(17)	13,2 ± 7,16	27,4 ± 9,54 (22,8 – 31,9)
6 – < 12 god.	(16)	13,1 ± 6,30	33,2 ± 12,1 (27,3 – 39,2)
12 – 18 god.	(21)	11,7 ± 10,7	26,3 ± 9,14 (22,3 – 30,3)[D]
p-vrijednost[B]		-	-
< 2 god.[C]	*(6)*	*10,3 ± 5,80*	*22,5 ± 6,68 (17,2 – 27,8)*
> 18 god.	(141)		27,2 ± 11,6
3. mjesec			
< 6 god.	(15)	22,7 ± 10,1	49,7 ± 18,2
6 – < 12 god.	(14)[E]	27,8 ± 14,3	61,9 ± 19,6
12 – 18 god.	(17)	17,9 ± 9,57	53,6 ± 20,2[F]
p-vrijednost[B]		-	-
<2 god.[C]	*(4)*	*23,8 ± 13,4*	*47,4 ± 14,7*
> 18 god.	(104)		50,3 ± 23,1
9. mjesec			
< 6 god.	(12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6 – < 12 god.	(11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12 – 18 god.	(14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-vrijednost[B]		0,004	-
<2 god.[C]	*(4)*	*25,6 ± 4,25*	*55,8 ± 11,6*
> 18 god.	(70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = područje ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena od 0 h do 12 h; CI = interval pouzdanosti; C_{max} = maksimalna koncentracija; god. = godina; MPA = mikofenolatna kiselina; SD = standardno odstupanje; n = broj bolesnika.

[A] U pedijatrijskim dobnim skupinama vrijednosti C_{max} i AUC_{0-12h} prilagođene su za dozu od 600 mg/m^2 (95%-tni intervali pouzdanosti (Cl) odnose se samo na AUC_{0-12h} 7. dana). U skupini odraslih bolesnika AUC_{0-12h} prilagođen je za dozu od 1 g.

[B] p-vrijednost predstavlja objedinjene p-vrijednosti za tri glavne pedijatrijske dobne skupine i navodi se samo ako je značajna ($p < 0,05$).

[C] Skupina bolesnika mlađih od 2 godine podskup je skupine bolesnika mlađih od 6 godina: nisu provedene statističke usporedbe.

[D] n=20.

[E] Podaci za jednog bolesnika nisu bili dostupni zbog pogreške u uzorkovanju.

[F] n=16.

Starije osobe

Nije utvrđena izmijenjena farmakokinetika mofetilmikofenolata ni njegovih metabolita u starijih bolesnika (≥ 65 godina) u odnosu na mlađe bolesnike s presatkom.

Bolesnice koje uzimaju oralne kontraceptive

Ispitivanje istodobne primjene mofetilmikofenolata (1 g dvaput dnevno) i kombiniranih oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol (0,02 mg do 0,04 mg) i levonorgestrel (0,05 mg do 0,20 mg), dezogestrel (0,15 mg) ili gestoden (0,05 mg do 0,10 mg) provedeno na 18 ženskih osoba kojima nije presađen organ (nisu uzimale druge imunosupresive) tijekom 3 uzastopna menstrualna ciklusa nije pokazalo klinički značajan utjecaj mofetilmikofenolata na sprječavanje ovulacije izazvano oralnim kontraceptivima. Istodobna primjena nije znatno utjecala na razine luteinizirajućeg hormona (LH), folikul stimulirajućeg hormona (FSH) i progesterona u serumu. Istodobna primjena mofetilmikofenolata nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (vidjeti i dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U eksperimentalnim modelima mofetilmikofenolat nije bio tumorogen. Najveća doza primijenjena u ispitivanjima karcinogenosti na životinjama rezultirala je 2 – 3 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim bubregom pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan te 1,3 - 2 puta većom sistemskom izloženošću (AUC ili C_{max}) od primijećene kod bolesnika s presađenim srcem pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan.

Dva ispitivanja genotoksičnosti (*in vitro* analiza mišjeg limfoma i *in vivo* mikronukleus test mišje koštane srži) pokazala su potencijal mofetilmikofenolata da uzrokuje kromosomske aberacije. Ti se učinci mogu povezati farmakodinamičkim načinom djelovanja, odnosno inhibicijom sinteze nukleotida u osjetljivim stanicama. Ostali testovi *in vitro* za otkrivanje mutacije gena nisu pokazali genotoksičnu aktivnost.

U teratološkim ispitivanjima provedenima na štakorima i zečevima, fetalne resorpcije i malformacije javljale su se u štakora pri dozi od 6 mg/kg/dan (uključujući anoftalmiju, agnatiju i hidrocefalus), a u zečeva pri dozama od 90 mg/kg/dan (uključujući kardiovaskularne i bubrežne anomalije, kao što su srčana ektopija i ektopični bubrezi te dijafragmalna i pupčana hernija), dok toksičnost za majku nije primijećena. Sistemska izloženost na tim razinama otprilike je ekvivalentna ili manja od 0,5 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom i otprilike 0,3 puta od kliničke izloženosti pri preporučenoj kliničkoj dozi od 3 g/dan kod bolesnika s presađenim srcem (vidjeti dio 4.6).

U toksikološkim ispitivanjima provedenima s mofetilmikofenolatom na štakorima, miševima, psima i majmunima prvi organi na kojima je primijećen učinak bili su hematopoetski i limfoidni sustav. Ti su se učinci pojavili na razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 2 g/dan za bolesnike s presađenim bubregom. Gastrointestinalni učinci primijećeni su kod pasa na razinama sistemske izloženosti ekvivalentnim ili manjim od kliničke izloženosti pri preporučenim dozama. Gastrointestinalni i bubrežni učinci u skladu s dehidracijom također su primijećeni kod majmuna pri najvećoj dozi (razine sistemske izloženosti ekvivalentne ili veće od kliničke izloženosti). Čini se da je neklinički profil toksičnosti mofetilmikofenolata u skladu s nuspojavama primijećenim tijekom kliničkih ispitivanja kod ljudi, koje bolesnicima pružaju značajnije podatke o sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.8).

Procjena rizika za okoliš (ERA)
Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da djelatna tvar, MPA, može predstavljati rizik za podzemne vode putem filtracije površinskih voda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična
povidon K-30
magnezijev stearat
karmelozanatrij, umrežena

Ovojnica tablete
hipromeloza (HPMC 2910)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (PEG 400)
talk
indigo carmine aluminium lake (E132)
željezov oksid, crni (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirni PVC/PVdC-aluminij blisteri

Veličine pakiranja s 50, 100, 150, 50 x 1 ili 100 x 1 te višestruka pakiranja koja sadrže 150 (3 pakiranja s 50) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/438/003 (50 tableta)
EU/1/07/438/004 (150 tableta)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tableta)
EU/1/07/438/007 (100 tableta)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tableta)
EU/1/07/438/010 (150 (3 x 50) tableta)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. veljače 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. studenog 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Mađarska

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Poljska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

  Nije primjenjivo.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa i upitnika za praćenje trudnoće, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj edukacijskog programa je osigurati da se zdravstveni radnici i bolesnici upoznaju s teratogenošću i mutagenošću lijeka, potrebom za provođenjem testova na trudnoću prije početka liječenja lijekom Myfenax, potrebom za kontracepcijom i kod muškaraca i kod žena te mjerama koje treba poduzeti u slučaju trudnoće tijekom liječenja lijekom Myfenax.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svim državama članicama u kojima se Myfenax nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici i bolesnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati Myfenax dobiju sljedeći paket edukacijskih materijala:

- Edukacijske materijale za liječnike

- Paket s informacijama za bolesnike

Edukacijski materijali za zdravstvene radnike moraju sadržavati:
- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Vodič za zdravstvene radnike

Paket s informacijama za bolesnike mora sadržavati:
- Uputu o lijeku
- Vodič za bolesnike

Edukacijski materijali moraju sadržavati sljedeće ključne elemente:

Treba izraditi zasebne vodiče za zdravstvene radnike i bolesnike. U tekstu za bolesnike treba prikladno razdvojiti dijelove namijenjene muškarcima odnosno ženama. U tim vodičima treba obuhvatiti sljedeća područja:

- Uvod svakog vodiča čitatelju će pojasniti da je svrha vodiča upozoriti ga da mora izbjegavati izlaganje fetusa lijeku i objasniti mu kako minimizirati rizik od prirođenih mana i spontanog pobačaja koji je povezan s primjenom mofetilmikofenolata. Objasnit će se i da taj vodič, iako je vrlo važan, ne sadrži sve informacije o mofetilmikofenolatu i da se stoga mora pažljivo pročitati i Sažetak opisa svojstava lijeka (zdravstveni radnici) odnosno Uputa o lijeku (bolesnici) koja je priložena u pakiranju lijeka.

- Pozadinske informacije o teratogenosti i mutagenosti mofetilmikofenolata u ljudi. U ovom će se dijelu dati važne pozadinske informacije o teratogenosti i mutagenosti mofetilmikofenolata. Sadržavat će pojedinosti o prirodi i opsegu rizika, u skladu s informacijama navedenima u Sažetku opisa svojstava lijeka. Informacije navedene u ovom dijelu olakšat će točno razumijevanje rizika i objasniti razloge za poduzimanje mjera sprječavanja trudnoće opisanih u nastavku. U vodičima treba napomenuti i da bolesnici ne smiju davati svoj lijek drugim osobama.

- Savjetovanje bolesnika: U ovom će se dijelu naglasiti važnost iscrpnog, informativnog i neprekidnog dijaloga između bolesnika i zdravstvenog radnika o riziku od trudnoće kod primjene mofetilmikofenolata te značajnim strategijama za minimizaciju tog rizika, uključujući druge terapijske opcije, ako one postoje. Naglasit će se potreba za planiranjem trudnoće.

- Potreba za izbjegavanjem izlaganja fetusa lijeku: Zahtjevi za primjenom kontracepcije kod bolesnika i bolesnica reproduktivne dobi prije, tijekom i nakon liječenja mofetilmikofenolatom. Objasnit će se potreba za kontracepcijom kod spolno aktivnih muškaraca (uključujući vazektomirane muškarce) i žena reproduktivne dobi. Jasno će se naglasiti potreba za kontracepcijom prije, tijekom i nakon liječenja mofetilmikofenolatom, uključujući pojedinosti o vremenskom razdoblju tijekom kojega se ona mora nastaviti nakon prestanka liječenja.

Osim toga, u tekstu koji se odnosi na žene treba objasniti potrebu za provođenjem testova na trudnoću prije i tijekom liječenja mofetilmikofenolatom, uključujući savjet o predočenju negativnih nalaza dvaju testova na trudnoću prije početka liječenja i važnosti vremena provođenja tih testova. Objasnit će se i potreba za provođenjem dodatnih testova na trudnoću tijekom liječenja.

Savjet o tome da bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja ili najmanje 6 tjedana nakon prekida primjene mofetilmikofenolata. Osim toga, muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja ili 90 dana nakon prekida primjene mofetilmikofenolata.

Savjet o koracima koje treba poduzeti ako dođe do trudnoće ili ako se na nju posumnja tijekom liječenja mofetilmikofenolatom ili ubrzo nakon njega. Bolesnice treba uputiti da ne prestanu uzimati mofetilmikofenolat, ali da se odmah moraju javiti svom liječniku. Objasnit će se da će se pravilan plan djelovanja, utemeljen na ocjeni individualnog omjera koristi i rizika, utvrditi za svaki slučaj pojedinačno kroz razgovor između nadležnog liječnika i bolesnice.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 kapsula
300 kapsula
100 x 1 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Myfenax kapsulama rukujte oprezno.
Kapsule ne otvarajte niti ne lomite te ne udišite prašak koji se nalazi unutar kapsule i izbjegavajte doticaj praška s kožom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/438/001 (100 kapsula)
EU/1/07/438/002 (300 kapsula)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Myfenax 250 mg kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 300 (3 pakiranja sa 100) kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Myfenax kapsulama rukujte oprezno.
Kapsule ne otvarajte niti ne lomite te ne udišite prašak koji se nalazi unutar kapsule i izbjegavajte doticaj praška s kožom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/438/009 300 kapsula (3 pakiranja sa 100)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Myfenax 250 mg kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 kapsula
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Myfenax kapsulama rukujte oprezno.
Kapsule ne otvarajte niti ne lomite te ne udišite prašak koji se nalazi unutar kapsule i izbjegavajte doticaj praška s kožom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/438/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Myfenax 250 mg kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 tableta
100 tableta
150 tableta
50 x 1 tableta
100 x 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Myfenax filmom obloženim tabletama rukujte oprezno.
Tablete ne lomite.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/438/003 (50 tableta)
EU/1/07/438/004 (150 tableta)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tableta)
EU/1/07/438/007 (100 tableta)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Myfenax 500 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 150 (3 pakiranja s 50) tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Myfenax filmom obloženim tabletama rukujte oprezno.
Tablete ne lomite.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/438/010 150 tableta (3 pakiranja s 50)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Myfenax 500 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Myfenax filmom obloženim tabletama rukujte oprezno.
Tablete ne lomite.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

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

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/07/438/010

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Myfenax 500 mg filmom obložene tablete

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Myfenax 500mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Myfenax 250 mg tvrde kapsule
mofetilmikofenolat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Myfenax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Myfenax
3. Kako uzimati Myfenax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Myfenax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Myfenax i za što se koristi

Myfenax je lijek za suprimiranje imunološke aktivnosti.

Djelatna tvar u ovom lijeku zove se mofetilmikofenolat.

Myfenax se koristi u odraslih osoba i djece za sprječavanje tijela da odbaci presađeni bubreg, srce ili jetru.
Koristi se u kombinaciji s drugim lijekovima sličnog djelovanja (npr. ciklosporin i kortikosteroidi).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Myfenax

UPOZORENJE
Mikofenolat uzrokuje prirođene mane i spontani pobačaj. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik.
Vaš će liječnik razgovarati s Vama i dati Vam pisane informacije, osobito o učincima mikofenolata na nerođenu djecu. Pažljivo pročitajte te informacije i pridržavajte se uputa. Ako ne razumijete te upute u potpunosti, zamolite liječnika da Vam ih još jednom objasni prije nego što uzmete mikofenolat. Za više informacija pogledajte i odlomke „Upozorenja i mjere opreza” te „Kontracepcija, trudnoća i dojenje”, koji se nalaze u ovome dijelu.

Nemojte uzimati Myfenax
- ako ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, a niste predočili negativan nalaz testa na trudnoću prije nego što Vam je prvi put propisan ovaj lijek, jer mikofenolat uzrokuje prirođene mane i spontani pobačaj.
- ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni.
- ako ne koristite učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio „Kontracepcija, trudnoća i dojenje”).
- ako dojite.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Myfenax.

Upozorenja i mjere opreza
Odmah se obratite svom liječniku prije nego što započnete liječenje lijekom Myfenax:
- ako ste stariji od 65 godina, jer možete biti izloženi povećanom riziku od razvoja nuspojava poput nekih virusnih infekcija, krvarenja u probavnom sustavu i edema pluća u odnosu na mlađe bolesnike.
- ako opazite bilo kakve simptome infekcije (npr. vrućicu, grlobolju), neočekivane modrice i/ili krvarenje.
- ako imate ili ste ikad imali bilo kakve poteškoće s probavnim sustavom, npr. čir na želucu.
- ako planirate trudnoću ili ako zatrudnite dok Vi ili Vaš partner uzimate Myfenax.
- ako imate nasljedan nedostatak enzima, primjerice Lesch-Nyhanov ili Kelley-Seegmillerov sindrom.

Myfenax oslabljuje obrambeni mehanizam Vašeg tijela. Zbog toga postoji povećani rizik od karcinoma kože. Zato prilikom izlaganja sunčevu svjetlu i ultraljubičastim (UV) zrakama nosite odgovarajuću zaštitnu odjeću i upotrebljavajte kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Tijekom liječenja lijekom Myfenax i najmanje 6 tjedana nakon prestanka liječenja ne smijete darivati krv. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja lijekom Myfenax i najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja.

Djeca i adolescenti
Kod djece, osobito one mlađe od 6 godina, može postojati veća vjerojatnost nastupa nekih nuspojava nego u odraslih. To uključuje proljev, povraćanje, infekcije, manji broj crvenih krvnih stanica i manji broj bijelih krvnih stanica, a moguće i rak limfnog sustava ili kože.
Kapsule su prikladne samo za djecu koja mogu progutati kruti lijek bez rizika od gušenja. Stoga ovaj lijek treba davati isključivo onako kako je propisao liječnik.
Ako niste sigurni oko bilo čega u vezi s liječenjem Vašeg djeteta, prije primjene razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Drugi lijekovi i Myfenax
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako odgovorite potvrdno na bilo koje od sljedećih pitanja, prije uzimanja Myfenaxa posavjetujte se sa svojim liječnikom:
- Uzimate li bilo koji lijek koji sadrži
  - azatioprin ili druge imunosupresivne lijekove (koji se ponekad daju bolesnicima nakon presađivanja),
  - kolestiramin (koristi se za liječenje bolesnika s visokim kolesterolom u krvi),
  - rifampicin (antibiotik),
  - antacide ili inhibitore protonske pumpe (koriste se za poteškoće sa želučanom kiselinom poput loše probave),
  - lijekove koji vežu fosfate (primjenjuju se kod bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem kako bi se smanjila apsorpcija fosfata),
  - antibiotike (koriste se za liječenje bakterijskih infekcija),
  - izavukonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija),
  - telmisartan (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka),
  - ili bilo koje druge lijekove (uključujući one koji se mogu kupiti bez recepta) koje Vam liječnik nije propisao?
- Trebate li se cijepiti (živim cjepivom)? Liječnik će Vam dati savjet o tome što je primjereno u Vašem slučaju.

Kontracepcija, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u žena koje uzimaju Myfenax
Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, uz Myfenax morate koristiti učinkovitu metode kontracepcije. To uključuje:
- razdoblje prije početka uzimanja lijeka Myfenax
- čitavo razdoblje liječenja lijekom Myfenax
- razdoblje od 6 tjedana nakon što prestanete uzimati Myfenax.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja bi kontracepcija bila najbolja za Vas. To će ovisiti o Vašoj individualnoj situaciji. Prednost se daje uporabi dvaju oblika kontracepcije jer time se smanjuje rizik od neplanirane trudnoće. **Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako mislite da kontracepcija možda nije bila učinkovita ili ako ste zaboravili uzeti kontracepcijsku pilulu.**

Ne možete zatrudnjeti ako ispunjavate bilo koji od sljedećih uvjeta:
- U postmenopauzi ste tj.imate najmanje 50 godina i Vaša zadnja menstruacija je bila prije više od jedne godine (ako su vaše menstruacije prestale zato što ste se liječili od karcinoma, tada još uvijek postoji šansa da možete ostati trudni).
- Vaši jajovodi i oba jajnika su odstranjeni operacijom (obostrana salpingo-ooforektomija).
- Vaša maternica (uterus) je odstranjena operacijom (histerektomija).
- Vaši jajnici više ne rade (prerani prestanak rada jajnika, što je potvrdio specijalist ginekolog).
- Rođeni ste s jednim od sljedećih rijetkih urođenih stanja koja onemogućuju trudnoću: XY genotip, Turnerov sindrom ili agenezu uterusa (potpuni izostanak razvoja maternice i njenog vrata).
- Vi ste dijete ili adolescentica koja još nije počela dobivati menstruacije.

Kontracepcija u muškaraca koji uzimaju Myfenax
Dostupni dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja ako otac uzima mikofenolat. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Kao mjera opreza, preporučuje se da Vi ili Vaša partnerica koristite pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još 90 dana nakon što prestanete uzimati Myfenax.

Ako planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim rizicima i drugim terapijskim mogućnostima.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima u slučaju trudnoće i drugim mogućim mjerama koje možete poduzeti da biste spriječili odbacivanje presađenog organa:
- ako planirate zatrudnjeti
- ako Vam izostane mjesečnica ili mislite da Vam je izostala mjesečnica, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako mislite da biste mogli biti trudni
- ako stupite u spolni odnos bez primjene učinkovitih metoda kontracepcije.

Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja mikofenolatom, morate o tome odmah obavijestiti svog liječnika. Međutim, nastavite uzimati Myfenax sve dok ga ne posjetite.

Trudnoća
Mikofenolat vrlo često uzrokuje spontani pobačaj (50%) i teške prirođene mane (23 – 27%) kod nerođena djeteta. Prijavljene prirođene mane uključuju anomalije ušiju, očiju, lica (rascjep usne/nepca), razvoja prstiju, srca, jednjaka (cijevi koja povezuje grlo sa želucem), bubrega i živčanog sustava (npr. *spina bifida* [kod koje se kosti kralježnice nisu pravilno razvile]). Vaše dijete može imati jednu ili više takvih mana.
Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik. Vaš liječnik može zatražiti da napravite više od jednoga testa prije liječenja, kako bi bio siguran da niste trudni.

Dojenje
Nemojte uzimati Myfenax ako dojite. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima
Myfenax umjereno utječe na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili korištenja ikakvih alata ili strojeva. Ako se osjećate omamljeno, utrnulo ili smeteno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri i nemojte upravljati vozilima ni koristiti nikakve alate ili strojeve dok se ne budete osjećali bolje.

Myfenax sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tvrdoj kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Myfenax

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaše liječenje će započeti i pratiti liječnik specijaliziran za presađivanje organa.

Uobičajeni način uzimanja Myfenaxa je sljedeći:

Presađivanje bubrega

Odrasli
Prvu dozu primit ćete najkasnije 72 sata nakon presađivanja. Preporučena dnevna doza je 8 kapsula (2 g djelatne tvari) koje se uzimaju u 2 odvojene doze. To znači da se 4 kapsule uzimaju ujutro, a 4 kapsule navečer.

Djeca
Kapsule su prikladne samo za djecu koja mogu progutati kruti lijek bez rizika od gušenja. Stoga ovaj lijek treba davati isključivo onako kako je propisao liječnik. Ako niste sigurni, prije primjene razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
Primijenjena će se doza razlikovati ovisno o veličini djeteta.
Liječnik Vašeg djeteta odredit će odgovarajuću dozu na temelju djetetove visine i težine (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili „m^2"). Preporučena početna doza je 600 mg/m^2 i uzima se dvaput dnevno. Preporučena doza održavanja ostaje 600 mg/m^2 dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 2 g). Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju kliničke ocjene liječnika.

Presađivanje srca

Odrasli
Prvu dozu primit ćete najkasnije 5 dana nakon presađivanja. Preporučena dnevna doza je 12 kapsula (3 g djelatne tvari) koje se uzimaju u 2 odvojene doze. To znači da se 6 kapsula uzima ujutro, a 6 kapsula navečer.

Djeca
Kapsule su prikladne samo za djecu koja mogu progutati kruti lijek bez rizika od gušenja. Stoga ovaj lijek treba davati isključivo onako kako je propisao liječnik. Ako niste sigurni, prije primjene razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
Propisana doza razlikovat će se ovisno o veličini djeteta.
Liječnik Vašeg djeteta odredit će odgovarajuću dozu na temelju djetetove visine i težine (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili „m^2"). Preporučena početna doza je 600 mg/m^2 i uzima se dvaput dnevno. Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju kliničke ocjene

liječnika. Ako se dobro podnosi, doza se po potrebi može povećati na 900 mg/m^2 dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 3 g).

Presađivanje jetre

Odrasli
Prvu dozu Myfenaxa za primjenu kroz usta primit ćete najkasnije 4 dana nakon presađivanja, kad budete sposobni gutati lijekove koji se primjenjuju kroz usta. Preporučena dnevna doza je 12 kapsula (3 g djelatne tvari) koje se uzimaju u 2 odvojene doze. To znači da se 6 kapsula uzima ujutro, a 6 kapsula navečer.

Djeca
Kapsule su prikladne samo za djecu koja mogu progutati kruti lijek bez rizika od gušenja. Stoga ovaj lijek treba davati isključivo onako kako je propisao liječnik. Ako niste sigurni, prije primjene razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
Propisana doza razlikovat će se ovisno o veličini djeteta.
Liječnik Vašeg djeteta odredit će odgovarajuću dozu na temelju djetetove visine i težine (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili „m^2"). Preporučena početna doza je 600 mg/m^2 i uzima se dvaput dnevno. Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju kliničke ocjene liječnika. Ako se dobro podnosi, doza se po potrebi može povećati na 900 mg/m^2 dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 3 g).

Način i put primjene
Kapsule progutajte cijele s čašom vode. Ne lomite ih niti ne drobite i ne uzimajte kapsule koje su razlomljene ili odvojene. Ne dodirujte prašak koji se rasipa iz oštećenih kapsula. Ako se kapsula slučajno otvori, kožu na koju je dospio prašak operite sapunom i vodom. Ako Vam prašak dospije u oči ili usta, temeljito ih isperite velikom količinom obične, svježe vode.

Liječenje će trajati toliko dugo koliko trebate imunosupresiju da se spriječi odbacivanje presađenog organa.

Ako uzmete više Myfenaxa nego što ste trebali
Važno je ne uzimati previše kapsula. Ako popijete više kapsula nego što Vam je propisano ili ako mislite da je Vaše dijete progutalo kapsulu, za savjet se obratite na odjel hitne službe u najbližoj bolnici ili svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Myfenax
Ako u bilo koje doba zaboravite popiti svoj lijek, popijte ga čim se sjetite, a zatim ga nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme.
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Myfenax
Nemojte prestati uzimati Myfenax čak i ako se osjećate bolje. Lijek je važno uzimati toliko dugo koliko Vam to kaže liječnik. Prekid liječenja Myfenaxom može povećati mogućnost da tijelo odbaci presađeni organ. Nemojte prestati uzimati lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda ćete trebati hitno medicinsko liječenje:
- imate znak infekcije poput vrućice ili grlobolje.
- imate neočekivane modrice ili krvarenje.

- imate osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla uz otežano disanje - možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju na ovaj lijek (poput anafilaksije, angioedema).
- imate crnu ili krvavu stolicu ili povraćate krv ili tamne čestice koje izgledaju poput zrnaca kave. To mogu biti znakovi krvarenja u želucu ili tankom crijevu.

Učestalost određenih nuspojava ovisi o presađenom organu, tj. neke se nuspojave mogu pojaviti češće ili manje često ovisno o tome uzimate li ovaj lijek radi sprječavanja toga da Vaše tijelo odbaci presađeno srce ili presađeni bubreg. Zbog jasnoće, svaka je nuspojava navedena prema najvećoj učestalosti pojavljivanja.

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- bakterijske, virusne i/ili gljivične infekcije
- ozbiljna infekcija koja može zahvatiti cijelo tijelo
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica, krvnih pločica ili crvenih krvnih stanica, što može povećati rizik od infekcija, modrica, krvarenja, nedostatka zraka i slabosti
- krvarenje pod kožom
- povećani broj bijelih krvnih stanica
- previsoka kiselost tijela
- visoka razina kolesterola i/ili lipida u krvi
- visoka razina šećera u krvi
- visoka razina kalija u krvi, niska razina kalija, magnezija, kalcija i/ili fosfata u krvi
- visoka razina mokraćne kiseline u krvi, giht
- osjećaj nemira, abnormalne misli, percepcija i razine svijesti, depresija, osjećaj tjeskobe, teškoće sa spavanjem
- povećana mišićna napetost, drhtanje, pospanost, omaglica, glavobolja, trnci, bockanje ili utrnulost
- ubrzani otkucaji srca
- nizak/visoki krvni tlak, proširenje krvnih žila
- nakupljanje tekućine u plućima, nedostatak zraka, kašalj
- nadutost trbuha
- povraćanje, bol u trbuhu, proljev, mučnina
- zatvor, probavne tegobe, vjetrovi
- smanjeni apetit
- promjene u nalazima raznih laboratorijskih pretraga
- upala jetre, žuta boja kože i bjeloočnica
- rast kože, osip, akne
- slabost mišića
- bol u zglobovima
- problemi s bubrezima
- krv u mokraći
- vrućica, osjećaj hladnoće, bol, osjećaj slabosti i iznemoglosti
- zadržavanje tekućine u tijelu
- izbočenje dijela unutarnjeg organa ili tkiva kroz oslabljeno mjesto na trbušnoj stijenci
- bol u mišićima, vratu i leđima

Česte (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)
- rak kože, izrasline na koži koje nisu povezane sa rakom
- abnormalan ili prekomjeran rast tkiva
- smanjeni broj svih krvnih stanica
- dobroćudno povećanje limfnih čvorova, upalne promjene na koži (pseudolimfom)
- smanjenje tjelesne težine
- neuobičajeno razmišljanje
- napadaji
- poremećeni osjet okusa

- krvni ugrušak koji se stvara u veni
- upala tkiva koje oblaže unutarnju stijenku trbuha i pokriva većinu organa u trbuhu
- začepljena crijeva
- upala debelog crijeva koja uzrokuje bol u trbuhu ili proljev (ponekad je uzrokuje citomegalovirus), vrijed u ustima i/ili na želucu i/ili dvanaesniku, upala želuca, jednjaka i/ili usta i usnica
- podrigivanje
- gubitak kose
- loše osjećanje
- prekomjerni rast zubnog mesa
- upala gušterače što uzrokuje jaki bol u trbuhu i leđima

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- protozoalne infekcije
- pojačano stvaranje limfnog tkiva, uključujući zloćudne tumore
- nedovoljna proizvodnja crvenih krvnih stanica
- ozbiljne bolesti koštane srži
- nakupljanje limfne tekućine u tijelu
- nedostatak zraka, kašalj, koji mogu biti uzrokovani bronhiektazijama (stanje pri kojem su zračni putevi u plućima nenormalno proširenu) ili plućnom fibrozom (nastajanje ožiljkastog tkiva u plućima). Razgovarajte s Vašim liječnikom u slučaju pojave trajnog kašlja ili nedostatka zraka.
- smanjena količina protutijela u krvi
- veliko smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica (mogući simptomi su vrućica, upala grla, česte infekcije) (agranulocitoza)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- promjene unutarnje stijenke tankog crijeva (atrofija crijevnih resica)
- ozbiljna upala ovojnice koja pokriva mozak i leđnu moždinu
- ozbiljna upala srca i njegovih zalisaka
- bakterijske infekcije koje obično rezultiraju ozbiljnim poremećajem pluća (tuberkuloza, atipična mikobakterijska upala)
- ozbiljna bolest bubrega (nefropatija povezana s BK virusom)
- ozbiljna bolest središnjeg živčanog sustava (progresivna multifokalna leukoencefalopatija povezana s JC virusom)
- smanjeni broj određenih bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- promjena oblika jedne vrste bijelih krvnih stanica

Nemojte prestati uzimati svoj lijek dok se o tome ne posavjetujete sa svojim liječnikom.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata
Kod djece, osobito one mlađe od 6 godina, može postojati veća vjerojatnost nastupa nekih nuspojava nego u odraslih. To uključuje proljev, povraćanje, infekcije, manji broj crvenih krvnih stanica i manji broj bijelih krvnih stanica, a moguće i rak limfnog sustava ili kože.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Myfenax

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Myfenax sadrži

- Djelatna tvar je mofetilmikofenolat.
  Jedna kapsula sadrži 250 mg mofetilmikofenolata.

Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule
prethodno gelirani kukuruzni škrob
povidon K-30
umrežena karmelozanatrij
magnezijev stearat
Ovojnica kapsule
Kapica
indigo karmin (E132)
titanijev dioksid (E171)
želatina
Tijelo
crveni željezov oksid (E172)
žuti željezov oksid (E172)
titanijev dioksid (E171)
želatina
Crna boja koja sadrži: šelak, crni željezov oksid (E172), propilenglikol i kalijev hidroksid.

Kako Myfenax izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrde kapsule
Tijelo: neprozirno, boje karamela s oznakom „250” uzdužno utisnutom crnom tintom
Kapica: neprozirna, svijetlo plava s oznakom „M” uzdužno utisnutom crnom tintom.

Myfenax 250 mg tvrde kapsule dostupne su u PVC/PVdC –aluminij blisterima u pakiranju od 100, 300 ili 100 x 1 kapsula i u višestrukom pakiranju koje sadrži 300 (3 pakiranja sa 100) kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođači

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođači
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Mađarska

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Poljska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu/.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Myfenax 500 mg filmom obložene tablete
mofetilmikofenolat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Myfenax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Myfenax
3. Kako uzimati Myfenax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Myfenax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Myfenax i za što se koristi

Myfenax je lijek za suprimiranje imunološke aktivnosti

Djelatna tvar u ovom lijeku zove se mofetilmikofenolat.

Myfenax se koriste u odraslih osoba i djece za sprječavanje tijela da odbaci presađeni bubreg, srce ili jetru. Koristi se u kombinaciji s drugim lijekovima sličnog djelovanja (npr. ciklosporin i kortikosteroidi).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Myfenax

UPOZORENJE
Mikofenolat uzrokuje prirođene mane i spontani pobačaj. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik.
Vaš će liječnik razgovarati s Vama i dati Vam pisane informacije, osobito o učincima mikofenolata na nerođenu djecu. Pažljivo pročitajte te informacije i pridržavajte se uputa. Ako ne razumijete te upute u potpunosti, zamolite liječnika da Vam ih još jednom objasni prije nego što uzmete mikofenolat. Za više informacija pogledajte i odlomke „Upozorenja i mjere opreza" te „Kontracepcija, trudnoća i dojenje", koji se nalaze u ovome dijelu.

Nemojte uzimati Myfenax
- ako ste alergični na mofetilmikofenolat, mikofenolnu kiselinu ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, a niste predočili negativan nalaz testa na trudnoću prije nego što Vam je prvi put propisan ovaj lijek, jer mikofenolat uzrokuje prirođene mane i spontani pobačaj.
- ako ste trudni, planirate zatrudnjeti ili mislite da biste mogli biti trudni.
- ako ne koristite učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio „Kontracepcija, trudnoća i dojenje").
- ako dojite.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Myfenax.

Upozorenja i mjere opreza
Odmah se obratite svom liječniku prije nego što započnete liječenje lijekom Myfenax:
- ako ste stariji od 65 godina, jer možete biti izloženi povećanom riziku od razvoja nuspojava poput nekih virusnih infekcija, krvarenja u probavnom sustavu i edema pluća u odnosu na mlađe bolesnike.
- ako opazite bilo kakve simptome infekcije (npr. vrućicu, grlobolju), neočekivane modrice i/ili krvarenje.
- ako imate ili ste ikad imali bilo kakve poteškoće s probavnim sustavom, npr. čir na želucu.
- ako planirate trudnoću ili ako zatrudnite dok Vi ili Vaš partner uzimate Myfenax.
- ako imate nasljedan nedostatak enzima, primjerice Lesch-Nyhanov ili Kelley-Seegmillerov sindrom.

Myfenax oslabljuje obrambeni mehanizam Vašeg tijela. Zbog toga postoji povećani rizik od karcinoma kože. Zato prilikom izlaganja sunčevu svjetlu i ultraljubičastim (UV) zrakama nosite odgovarajuću zaštitnu odjeću i upotrebljavajte kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom.

Tijekom liječenja lijekom Myfenax i najmanje 6 tjedana nakon prestanka liječenja ne smijete darivati krv. Muškarci ne smiju donirati spermu tijekom liječenja lijekom Myfenax i najmanje 90 dana nakon prestanka liječenja.

Djeca i adolescenti
Kod djece, osobito one mlađe od 6 godina, može postojati veća vjerojatnost nastupa nekih nuspojava nego u odraslih. To uključuje proljev, povraćanje, infekcije, manji broj crvenih krvnih stanica i manji broj bijelih krvnih stanica, a moguće i rak limfnog sustava ili kože.
Tablete su prikladne samo za djecu koja mogu progutati kruti lijek bez rizika od gušenja. Stoga ovaj lijek treba davati isključivo onako kako je propisao liječnik.
Ako niste sigurni oko bilo čega u vezi s liječenjem Vašeg djeteta, prije primjene razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Drugi lijekovi i Myfenax
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako odgovorite potvrdno na bilo koje od sljedećih pitanja, prije uzimanja Myfenaxa posavjetujte se sa svojim liječnikom:
- Uzimate li bilo koji lijek koji sadrži
  - azatioprin ili druge imunosupresivne lijekove (koji se ponekad daju bolesnicima nakon presađivanja),
  - kolestiramin (koristi se za liječenje bolesnika s visokim kolesterolom u krvi),
  - rifampicin (antibiotik),
  - antacide ili inhibitore protonske pumpe (koriste se za poteškoće sa želučanom kiselinom poput loše probave),
  - lijekove koji vežu fosfate (primjenjuju se kod bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem kako bi se smanjila apsorpcija fosfata),
  - antibiotike (koriste se za liječenje bakterijskih infekcija),
  - izavukonazol (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija),
  - telmisartan (koristi se za liječenje visokog krvnog tlaka),
  - ili bilo koje druge lijekove (uključujući one koji se mogu kupiti bez recepta) koje Vam Vaš liječnik nije propisao?
- Trebate li se cijepiti cjepivom (živim cjepivom)? Liječnik će Vam dati savjet o tome što je primjereno u Vašem slučaju.

Kontracepcija, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u žena koje uzimaju Myfenax
Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, uz Myfenax morate koristiti učinkovitu metode kontracepcije. To uključuje:
- razdoblje prije početka uzimanja lijeka Myfenax
- čitavo razdoblje liječenja lijekom Myfenax
- razdoblje od 6 tjedana nakon što prestanete uzimati Myfenax.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koja bi kontracepcija bila najbolja za Vas. To će ovisiti o Vašoj individualnoj situaciji. Prednost se daje uporabi dvaju oblika kontracepcije jer time se smanjuje rizik od neplanirane trudnoće. **Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako mislite da kontracepcija možda nije bila učinkovita ili ako ste zaboravili uzeti kontracepcijsku pilulu.**

Ne možete zatrudnjeti ako ispunjavate bilo koji od sljedećih uvjeta:
- U postmenopauzi ste tj.imate najmanje 50 godina i Vaša zadnja menstruacija je bila prije više od jedne godine (ako su vaše menstruacije prestale zato što ste se liječili od karcinoma, tada još uvijek postoji šansa da možete ostati trudni).
- Vaši jajovodi i oba jajnika su odstranjeni operacijom (obostrana salpingo-ooforektomija).
- Vaša maternica (uterus) je odstranjena operacijom (histerektomija).
- Vaši jajnici više ne rade (prerani prestanak rada jajnika, što je potvrdio specijalist ginekolog).
- Rođeni ste s jednim od sljedećih rijetkih urođenih stanja koja onemogućuju trudnoću: XY genotip, Turnerov sindrom ili agenezu uterusa (potpuni izostanak razvoja maternice i njenog vrata).
- Vi ste dijete ili adolescentica koja još nije počela dobivati menstruacije.

Kontracepcija u muškaraca koji uzimaju Myfenax
Dostupni dokazi ne ukazuju na povećan rizik od malformacija ili spontanog pobačaja ako otac uzima mikofenolat. Međutim, rizik se ne može u potpunosti isključiti. Kao mjera opreza, preporučuje se da Vi ili Vaša partnerica koristite pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja i još 90 dana nakon što prestanete uzimati Myfenax.

Ako planirate imati dijete, razgovarajte sa svojim liječnikom o mogućim rizicima i drugim terapijskim mogućnostima.

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima u slučaju trudnoće i drugim mogućim mjerama koje možete poduzeti da biste spriječili odbacivanje presađenog organa:
- ako planirate zatrudnjeti
- ako Vam izostane mjesečnica ili mislite da Vam je izostala mjesečnica, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako mislite da biste mogli biti trudni
- ako stupite u spolni odnos bez primjene učinkovitih metoda kontracepcije.

Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja mikofenolatom, morate o tome odmah obavijestiti svog liječnika. Međutim, nastavite uzimati Myfenax sve dok ga ne posjetite.

Trudnoća
Mikofenolat vrlo često uzrokuje spontani pobačaj (50%) i teške prirođene mane (23 – 27%) kod nerođena djeteta. Prijavljene prirođene mane uključuju anomalije ušiju, očiju, lica (rascjep usne/nepca), razvoja prstiju, srca, jednjaka (cijevi koja povezuje grlo sa želucem), bubrega i živčanog sustava (npr. *spina bifida* [kod koje se kosti kralježnice nisu pravilno razvile]). Vaše dijete može imati jednu ili više takvih mana.
Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, prije početka liječenja morate predočiti negativan nalaz testa na trudnoću i morate se pridržavati savjeta o kontracepciji koje Vam je dao Vaš liječnik. Vaš liječnik može zatražiti da napravite više od jednoga testa prije liječenja, kako bi bio siguran da niste trudni.

Dojenje
Nemojte uzimati Myfenax ako dojite. To je zato što male količine lijeka mogu prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima
Myfenax umjereno utječe na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili korištenja ikakvih alata ili strojeva. Ako se osjećate omamljeno, utrnulo ili smeteno, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri i nemojte upravljati vozilima ni koristiti nikakve alate ili strojeve dok se ne budete osjećali bolje.

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

3. Kako uzimati Myfenax

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Vaše liječenje će započeti i pratiti liječnik specijaliziran za presađivanje organa.

Uobičajeni način uzimanja Myfenaxa je sljedeći:

Presađivanje bubrega

Odrasli
Prvu dozu primit ćete najkasnije 72 sata nakon presađivanja. Preporučena dnevna doza je 4 tablete (2 g djelatne tvari) koje se uzimaju u 2 odvojene doze. To znači da se 2 tablete uzimaju ujutro, a 2 tablete navečer.

Djeca
Tablete su prikladne samo za djecu koja mogu progutati kruti lijek bez rizika od gušenja. Stoga ovaj lijek treba davati isključivo onako kako je propisao liječnik. Ako niste sigurni, prije primjene razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
Propisana doza razlikovat će se ovisno o veličini djeteta.
Liječnik Vašeg djeteta odredit će odgovarajuću dozu na temelju djetetove visine i težine (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili „m^2"). Preporučena početna doza je 600 mg/m^2 i uzima se dvaput dnevno. Preporučena doza održavanja ostaje 600 mg/m2 dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 2 g) Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju kliničke ocjene liječnika.

Presađivanje srca

Odrasli
Prvu dozu primit ćete najkasnije 5 dana nakon presađivanja. Preporučena dnevna doza je 6 tableta (3 g djelatne tvari) koje se uzimaju u 2 odvojene doze. To znači da se 3 tablete uzimaju ujutro, a 3 tablete navečer.

Djeca
Tablete su prikladne samo za djecu koja mogu progutati kruti lijek bez rizika od gušenja. Stoga ovaj lijek treba davati isključivo onako kako je propisao liječnik. Ako niste sigurni, prije primjene razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
Propisana doza razlikovat će se ovisno o veličini djeteta.
Liječnik Vašeg djeteta odredit će odgovarajuću dozu na temelju djetetove visine i težine (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili „m^2"). Preporučena početna doza je 600 mg/m^2 i uzima se dvaput dnevno. Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju kliničke ocjene

liječnika. Ako se dobro podnosi, doza se po potrebi može povećati na 900 mg/m^2 dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 3 g).

Presađivanje jetre

Odrasli:
Prvu dozu Myfenaxa za primjenu kroz usta primit ćete najkasnije 4 dana nakon presađivanja, kad budete sposobni gutati lijekove koji se primjenjuju kroz usta. Preporučena dnevna doza je 6 tableta (3 g djelatne tvari) koje se uzimaju kao 2 odvojene doze. To znači da se 3 tablete uzimaju ujutro, a 3 tablete navečer.

Djeca
Tablete su prikladne samo za djecu koja mogu progutati kruti lijek bez rizika od gušenja. Stoga ovaj lijek treba davati isključivo onako kako je propisao liječnik. Ako niste sigurni, prije primjene razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.
Propisana doza razlikovat će se ovisno o veličini djeteta.
Liječnik Vašeg djeteta odredit će odgovarajuću dozu na temelju djetetove visine i težine (tjelesna površina mjerena u metrima kvadratnim ili „m^2"). Preporučena početna doza je 600 mg/m^2 i uzima se dvaput dnevno. Dozu treba prilagoditi svakom bolesniku pojedinačno na temelju kliničke ocjene liječnika. Ako se dobro podnosi, doza se po potrebi može povećati na 900 mg/m^2 dvaput dnevno (najveća ukupna dnevna doza od 3 g).

Način i put primjene
Tablete progutajte cijele s čašom vode. Ne lomite ih niti ne drobite.

Liječenje će trajati toliko dugo koliko trebate imunosupresiju da se spriječi odbacivanje presađenog organa.

Ako uzmete više Myfenaxa nego što ste trebali
Važno je ne uzimati previše tableta. Ako popijete više tableta nego što Vam je propisano ili ako mislite da je Vaše dijete progutalo tabletu, za savjet se obratite na odjel hitne službe u najbližoj bolnici ili svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Myfenax
Ako u bilo koje doba zaboravite popiti svoj lijek, popijte ga čim se sjetite, a zatim ga nastavite uzimati u uobičajeno vrijeme.
Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Myfenax
Nemojte prestati uzimati Myfenax čak i ako se osjećate bolje. Lijek je važno uzimati toliko dugo koliko Vam to kaže liječnik. Prekid liječenja Myfenaxom može povećati mogućnost da tijelo odbaci presađeni organ. Nemojte prestati uzimati lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – možda ćete trebati hitno medicinsko liječenje:
- imate znak infekcije poput vrućice ili grlobolje.
- imate neočekivane modrice ili krvarenje.
- imate osip, oticanje lica, usana, jezika ili grla uz otežano disanje - možda imate ozbiljnu alergijsku reakciju na ovaj lijek (poput anafilaksije, angioedema).

- imate crnu ili krvavu stolicu ili povraćate krv ili tamne čestice koje izgledaju poput zrnaca kave. To mogu biti znakovi krvarenja u želucu ili tankom crijevu.

Učestalost određenih nuspojava ovisi o presađenom organu, tj. neke se nuspojave mogu pojaviti češće ili manje često ovisno o tome uzimate li ovaj lijek radi sprječavanja toga da Vaše tijelo odbaci presađeno srce ili presađeni bubreg. Zbog jasnoće, svaka je nuspojava navedena prema najvećoj učestalosti pojavljivanja.

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- bakterijske, virusne i/ili gljivične infekcije
- ozbiljna infekcija koja može zahvatiti cijelo tijelo
- smanjeni broj bijelih krvnih stanica, krvnih pločica ili crvenih krvnih stanica, što može povećati rizik od infekcija, modrica, krvarenja, nedostatka zraka i slabosti
- krvarenje pod kožom
- povećani broj bijelih krvnih stanica
- previsoka kiselost tijela
- visoka razina kolesterola i/ili lipida u krvi
- visoka razina šećera u krvi
- visoka razina kalija u krvi, niska razina kalija, magnezija, kalcija i/ili fosfata u krvi
- visoka razina mokraćne kiseline u krvi, giht
- osjećaj nemira, abnormalne misli, percepcija i razine svijesti, depresija, osjećaj tjeskobe, teškoće sa spavanjem
- povećana mišićna napetost, drhtanje, pospanost, omaglica, glavobolja, trnci, bockanje ili utrnulost
- ubrzani otkucaji srca
- nizak/visoki krvni tlak, proširenje krvnih žila
- nakupljanje tekućine u plućima, nedostatak zraka, kašalj
- nadutost trbuha
- povraćanje, bol u trbuhu, proljev, mučnina
- zatvor, probavne tegobe, vjetrovi
- smanjeni apetit
- promjene u nalazima raznih laboratorijskih pretraga
- upala jetre, žuta boja kože i bjeloočnica
- rast kože, osip, akne
- slabost mišića
- bol u zglobovima
- problemi s bubrezima
- krv u mokraći
- vrućica, osjećaj hladnoće, bol, osjećaj slabosti i iznemoglosti
- zadržavanje tekućine u tijelu
- izbočenje dijela unutarnjeg organa ili tkiva kroz oslabljeno mjesto na trbušnoj stijenci
- bol u mišićima, vratu i leđima

Česte (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)
- rak kože, izrasline na koži koje nisu povezane sa rakom
- abnormalan ili prekomjeran rast tkiva
- smanjeni broj svih krvnih stanica
- dobroćudno povećanje limfnih čvorova, upalne promjene na koži (pseudolimfom)
- smanjenje tjelesne težine
- neuobičajeno razmišljanje
- napadaji
- poremećeni osjet okusa
- krvni ugrušak koji se stvara u veni
- upala tkiva koje oblaže unutarnju stijenku trbuha i pokriva većinu organa u trbuhu

- začepljena crijeva
- upala debelog crijeva koja uzrokuje bol u trbuhu ili proljev (ponekad je uzrokuje citomegalovirus), vrijed u ustima i/ili na želucu i/ili dvanaesniku, upala želuca, jednjaka i/ili usta i usnica
- podrigivanje
- gubitak kose
- loše osjećanje
- prekomjerni rast zubnog mesa
- upala gušterače što uzrokuje jaki bol u trbuhu i leđima

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- protozoalne infekcije
- pojačano stvaranje limfnog tkiva, uključujući zloćudne tumore
- nedovoljna proizvodnja crvenih krvnih stanica
- ozbiljne bolesti koštane srži
- nakupljanje limfne tekućine u tijelu
- nedostatak zraka, kašalj, koji mogu biti uzrokovani bronhiektazijama (stanje pri kojem su zračni putevi u plućima nenormalno prošireni) ili plućnom fibrozom (nastajanje ožiljkastog tkiva u plućima). Razgovarajte s Vašim liječnikom u slučaju pojave trajnog kašlja ili nedostatka zraka.
- smanjena količina protutijela u krvi
- veliko smanjenje broja određenih bijelih krvnih stanica (mogući simptomi su vrućica, upala grla, česte infekcije) (agranulocitoza)

Nepoznate (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- promjene unutarnje stijenke tankog crijeva (atrofija crijevnih resica)
- ozbiljna upala ovojnice koja pokriva mozak i leđnu moždinu
- ozbiljna upala srca i njegovih zalisaka
- bakterijske infekcije koje obično rezultiraju ozbiljnim poremećajem pluća (tuberkuloza, atipična mikobakterijska upala)
- ozbiljna bolest bubrega (nefropatija povezana s BK virusom)
- ozbiljna bolest središnjeg živčanog sustava (progresivna multifokalna leukoencefalopatija povezana s JC virusom)
- smanjeni broj određenih bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- promjena oblika jedne vrste bijelih krvnih stanica

Nemojte prestati uzimati svoj lijek dok se o tome ne posavjetujete sa svojim liječnikom.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata
Kod djece, osobito one mlađe od 6 godina, može postojati veća vjerojatnost nastupa nekih nuspojava nego u odraslih. To uključuje proljev, povraćanje, infekcije, manji broj crvenih krvnih stanica i manji broj bijelih krvnih stanica, a moguće i rak limfnog sustava ili kože.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Myfenax

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Myfenax sadrži

- Djelatna tvar je 500 mg mofetilmikofenolata.
  Jedna tableta sadrži 500 mg mofetilmikofenolata.
- Drugi sastojci su:
  Jezgra tablete
  mikrokristalična celuloza
  povidon K-30
  magnezijev stearat
  umrežena karmelozanatrij
  Ovojnica tablete
  hipromeloza (HPMC 2910)
  titanijev dioksid (E171)
  makrogol (REG 400)
  talk
  indigo carmine aluminium lake (E132)
  crni željezov oksid (E172)
  crveni željezov oksid (E172)

Kako Myfenax izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete:
Blijedo ljubičasta, duguljasta filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „M500” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Myfenax 500 mg filmom obložene tablete dostupne su u PVC/PVdC–aluminij blisterima u pakiranju od 50, 100, 150, 50 x 1 ili 100 x 1 tableta i višestrukom pakiranju koje sadrži 150 (3 pakiranja s 50) tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođači

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođači
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Mađarska

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Poljska

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta
TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.