

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myfortic 360 mg tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka dojelitowa zawiera 360 mg kwasu mykofenolowego (w postaci mykofenolanu sodu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Laktoza, bezwodna: 90 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Jasnopomarańczowo-czerwone, owalne tabletki powlekane, z oznakowaniem (wytłoczonym) „CT” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Myfortic jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Myfortic powinno być rozpoczynane i kontynuowane przez lekarzy transplantologów z odpowiednim doświadczeniem klinicznym.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 720 mg dwa razy na dobę (dawka dobową 1 440 mg). Taka dawka mykofenolanu sodu odpowiada 1 g mykofenolanu mofetylu podawanemu dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g) w zakresie zawartości kwasu mykofenolowego (MPA).

Dalsze informacje dotyczące odpowiednich terapeutycznych dawek mykofenolanu sodu i mykofenolanu mofetylu podano w punktach 4.4 i 5.2.

U pacjentów po przeszczepieniu *de novo*, podawanie produktu leczniczego Myfortic należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Myfortic u dzieci i młodzieży. Dostępne są ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w populacji dzieci poddanych przeszczepieniu nerek (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka produktu leczniczego Myfortic to 720 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki po operacji (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego $GFR < 25 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$) powinni być starannie monitorowani, a dawka dobową produktu leczniczego Myfortic nie powinna być większa niż 1 440 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z przeszczepem nerki i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Leczenie w przypadku odrzucania przeszczepu

Odrzucanie przeszczepionej nerki nie powoduje zmian farmakokinetyki kwasu mykofenolowego (MPA); nie ma zatem konieczności zmiany dawkowania lub odstawienia produktu leczniczego Myfortic.

Sposób podawania

Myfortic można przyjmować z pokarmem lub bez. Pacjenci mogą wybrać jedną z opcji, jednak ważne jest, by przestrzegali przyjętego sposobu stosowania (patrz punkt 5.2).

Tabletek Myfortic nie należy kruszyć, aby nie doszło do naruszenia otoczki zabezpieczającej przed działaniem soku żołądkowego. Jeśli jest konieczne rozkruszenie tabletek Myfortic należy unikać wdychania proszku lub bezpośredniego kontaktu proszku ze skórą czy błoną śluzową. Jeśli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie przemyć narażone miejsce wodą z mydłem; oczy należy opłukać czystą wodą. Taka procedura jest konieczna z powodu teratogenicznego działania mykofenolanu.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Myfortic nie należy podawać pacjentom z nadwrażliwością na mykofenolan sodu, kwas mykofenolowy lub mykofenolan mofetylu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).

Produktu leczniczego Myfortic nie należy podawać kobietom mogącym zajść w ciążę (WOCBP, ang. *women of child bearing potential*), które nie stosują wysoce skutecznych metod antykoncepcji.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Myfortic u kobiet mogących zajść w ciążę przed wykonaniem testu ciążowego wykluczającego niezamierzone stosowanie leku w czasie ciąży (patrz punkt 4.6).

Produktu leczniczego Myfortic nie należy stosować w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego leczenia alternatywnego zapobiegającego odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).

Produktu leczniczego Myfortic nie należy podawać kobietom karmiącym (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci otrzymujący skojarzone leczenie immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy Myfortic są grupą podwyższonego ryzyka rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko rozwoju tych zmian wydaje się mieć związek ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, nie zaś z zastosowaniem konkretnego produktu leczniczego. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia raka skóry należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV, osłaniając skórę odzieżą ochronną i stosując krem z wysokim filtrem ochronnym.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Myfortic powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów zakażenia, niespodziewanego zasinienia skóry, krwawienia lub innych objawów zahamowania czynności szpiku kostnego.

Pacjenci leczeni lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem leczniczym Myfortic, są w grupie zwiększonego ryzyka zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz wywołanych przez pierwotniaki), zakażeń ze skutkiem śmiertelnym i posocznicy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych jest nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*) związana z zakażeniem wirusem JC. Zakażenia te często mają związek z dużą, całkowitą siłą immunosupresji i mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych stanów, które powinny być brane pod uwagę przez lekarzy w diagnostyce różnicowej u pacjentów poddanych immunosupresji z pogarszającą się czynnością nerek lub objawami neurologicznymi.

Istnieją doniesienia o hipogammaglobulinemii w związku z nawracającymi zakażeniami u pacjentów leczonych produktem leczniczym Myfortic w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych przypadkach zmiana pochodnych MPA na alternatywny lek immunosupresyjny powodowała, że stężenie IgG w surowicy wracało do wartości prawidłowych. U pacjentów otrzymujący produkt leczniczy Myfortic, u których występują nawracające zakażenia, należy kontrolować stężenie immunoglobulin w surowicy krwi. W przypadku trwałej, klinicznie istotnej hipogammaglobulinemii należy podjąć odpowiednie działanie kliniczne, biorąc pod uwagę silne działanie cytostatyczne kwasu mykofenolowego na limfocyty T oraz limfocyty B.

Zostały opublikowane doniesienia dotyczące rozstrzeni oskrzeli u pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Myfortic w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych przypadkach zmiana pochodnych MPA na inny lek immunosupresyjny powodowała poprawę objawów oddechowych. Ryzyko wystąpienia rozstrzeni oskrzeli może wiązać się z hipogammaglobulinemią lub bezpośrednim działaniem na płuca. Donoszono także o pojedynczych przypadkach śródmiąższowych chorób płuc (patrz punkt 4.8). Zaleca się przebadanie pacjentów, u których występują uporczywe objawy płucne, takie jak kaszel i duszność, w kierunku śródmiąższowych chorób płuc.

Zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B (HBV) lub zapalenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym kwasem mykofenolowym (MPA), pochodnymi produktu leczniczego Myfortic i mykofenolanem mofetylu (MMF). Zaleca się monitorowanie zakażonych pacjentów z objawami klinicznymi i laboratoryjnymi czynnego zakażenia HBV lub HCV.

Donoszono o przypadkach wybiórczej aplazji układu czerwonej krwi (PRCA, ang. *pure red cell aplasia*) u pacjentów leczonych pochodnymi MPA, (które obejmują mykofenolan mofetylu i mykofenolan sodu) w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym. Mechanizm wywoływania PRCA przez pochodne MPA jest nieznan. PRCA może ustąpić po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia. Decyzję o zmianach w leczeniu produktem leczniczym Myfortic należy podjąć dokładnie obserwując biorców przeszczepów w celu zminimalizowania ryzyka odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Myfortic powinni być monitorowani w kierunku nieprawidłowego obrazu krwi obwodowej (np. neutropenii lub niedokrwistości – patrz punkt 4.8), który może mieć związek z przyjmowaniem samego MPA, innych leków, z zakażeniami wirusowymi lub współistnieniem tych czynników.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Myfortic należy wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu podczas pierwszego miesiąca leczenia, dwa razy w miesiącu w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie raz w miesiącu do końca pierwszego roku terapii. Jeśli u pacjenta wystąpi nieprawidłowy obraz krwi (np. neutropenia z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ lub niedokrwistość) może być konieczne przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Myfortic.

Należy poinformować pacjentów, że w trakcie leczenia MPA skuteczność szczepień może być zmniejszona oraz, że należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Pomocne może być stosowanie szczepień przeciwko grypie. Lekarze powinni przestrzegać krajowych wytycznych dotyczących szczepień przeciwko grypie.

Stosowanie pochodnych MPA wiązało się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym niezbyt częstych przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. Z tego względu należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Myfortic pacjentom z czynną ciężką chorobą układu pokarmowego.

Zaleca się, by nie podawać produktu leczniczego Myfortic jednocześnie z azatiopryną, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków nie zostało zbadane.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) i mykofenolan mofetylu nie powinny być bez rozróżnienia wzajemnie zastępowane, ponieważ mają różny profil farmakokinetyczny. Produkt leczniczy Myfortic podawano w skojarzeniu z kortykosteroidami i cyklosporyną.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące jednoczesnego jego stosowania wraz z terapią indukcyjną, taką jak globulina skierowana przeciwko limfocytom T lub bazyliksymab. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Myfortic z innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym (np. takrolimusem) nie zostało zbadane.

Produkt leczniczy Myfortic zawiera laktozę. Dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Myfortic z lekami wpływającymi na krążenie jelitowo-wątrobowe, takimi jak cholestyramina lub węgiel aktywowany może spowodować zmniejszenie wielkości AUC kwasu mykofenolowego do poziomu subterapeutycznego i zmniejszyć jego skuteczność.

Myfortic jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu), dlatego należy unikać jego stosowania u pacjentów z rzadko występującym dziedzicznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (HPRT), np. w zespole Lesch-Nyhana i Kelly-Seemillera.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Myfortic przed uzyskaniem negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Myfortic, w trakcie terapii, a także przez 6 tygodni po zakończeniu leczenia należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na MMF w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45% do 49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23% do 27%). Z tego względu produkt leczniczy Myfortic jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Myfortic. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety przyjmujące mykofenolan zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem w razie podejrzenia ciąży.

Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na przekonujące dowody kliniczne wykazujące duże ryzyko poronienia i wad wrodzonych, jeśli mykofenolan mofetylu jest stosowany w ciąży, należy dołożyć wszelkich starań, by nie dopuścić do zajścia w ciążę podczas leczenia. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Myfortic, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia. Zaleca się jednoczesne stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby ograniczyć ryzyko nieskuteczności ich działania i niezamierzonej ciąży.

Porady dotyczące antykoncepcji u mężczyzn, patrz punkt 4.6.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan mofetylu i podać dodatkowe, ważne informacje o bezpieczeństwie podmiot odpowiedzialny przekazuje fachowemu personelowi medycznemu materiały edukacyjne. Materiały edukacyjne będą kłaść nacisk na ostrzeżenia dotyczące teratogennego działania mykofenolanu, zawierać porady dotyczące antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zalecenia dotyczące konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarze powinni przekazać kobietom w wieku rozrodczym, a w razie potrzeby także mężczyznom pełną treść informacji dla pacjenta, dotyczącą ryzyka teratogennego i środków zapobiegania ciąży.

Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni być dawcami krwi podczas terapii i przez co najmniej 6 tygodni od zakończenia leczenia mykofenolanem. Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu stosowania mykofenolanu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pomiędzy kwasem mykofenolowym (MPA) a innymi lekami opisywano następujące interakcje:

Acyklowir i gancyklowir

Potencjalne działanie hamujące na szpik kostny u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Myfortic jednocześnie z acyklowirem lub gancyklowirem nie zostało zbadane. Należy spodziewać się zwiększenia stężenia glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG) oraz acyklowiru/gancyklowiru, gdy leki te są stosowane jednocześnie z produktem leczniczym Myfortic. Zwiększenie to jest prawdopodobnie skutkiem konkurowania obu substancji o sekrecję kanalikową.

Jest mało prawdopodobne, aby zmiany w farmakokinetyce MPAG miały znaczenie kliniczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W przypadku zaburzenia czynności nerek, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia MPAG i acyklowiru/gancyklowiru w osoczu; należy wówczas stosować się do odpowiednich zaleceń dotyczących dawkowania acyklowiru/gancyklowiru i starannie monitorować pacjentów.

Leki gastroprotecyjne

Leki zobojętniające zawierające związki magnezu i glinu:

AUC i wartości C_{max} dla MPA zmniejszyły się odpowiednio o około 37% i 25%, po podaniu pojedynczej dawki leków zobojętniających, zawierających związki magnezu i glinu z produktem leczniczym Myfortic. Wspomniane związki magnezu i glinu można stosować z przerwami w leczeniu sporadycznie występującej niestrawności. Nie zaleca się natomiast długotrwałego, codziennego zażywania leków zobojętniających, zawierających związki magnezu i glinu wraz z produktem leczniczym Myfortic ze względu na możliwe zmniejszenie wielkości AUC kwasu mykofenolowego i skuteczności leczenia.

Inhibitory pompy protonowej

U zdrowych ochotników, nie obserwowano zmian w farmakokinetyce MPA po jednoczesnym podaniu produktu leczniczego Myfortic i pantoprazolu podawanego w dawce 40 mg dwa razy na dobę w ciągu czterech poprzednich dni. Brak danych dotyczących innych inhibitorów pompy protonowej podawanych w dużych dawkach.

Doustne środki antykoncepcyjne

Badania interakcji pomiędzy MMF (mykofenolan mofetylu) i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wykazały żadnych interakcji. Biorąc pod uwagę metabolizm MPA, interakcje pomiędzy produktem leczniczym Myfortic a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi są mało prawdopodobne.

Cholestyramina i leki wiążące kwasy żółciowe

Należy zachować ostrożność, jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak sekwestranty kwasów żółciowych lub węgiel aktywowany w postaci doustnej, ponieważ istnieje ryzyko zmniejszenia pola pod krzywą stężeń MPA i w konsekwencji zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Myfortic.

Cyklosporyna

Badania z zastosowaniem cyklosporyny u pacjentów ze stabilną czynnością nerki po przeszczepieniu wykazały, że farmakokinetyka cyklosporyny nie była zmieniona przy dawkowaniu produktu leczniczego Myfortic w stanie równowagi stacjonarnej. Jednocześnie stosowana cyklosporyna z mykofenolanem mofetylu powoduje zmniejszenie pola pod krzywą MPA. Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i produktu leczniczego Myfortic może również skutkować zmniejszeniem stężenia MPA (zmniejszenie o około 20%, na podstawie danych uzyskanych dla mykofenolanu mofetylu). Dokładny zakres tego zmniejszenia jest nieznany, ponieważ nie badano tej interakcji. Jednak badania skuteczności leczenia skojarzonego z cyklosporyną nie wskazują na konieczność modyfikacji zalecanego dawkowania produktu leczniczego Myfortic. W przypadku czasowego przerwania lub całkowitego zaprzestania podawania cyklosporyny, należy ponownie oszacować dawkę produktu leczniczego Myfortic, w zależności od stosowanego leczenia immunosupresyjnego.

Takrolimus

W próbie krzyżowej z inhibitorami kalcyneuryny prowadzonej u pacjentów ze stabilną czynnością nerki po przeszczepieniu, oceniano farmakokinetykę produktu leczniczego Myfortic w stanie równowagi, zarówno podczas leczenia produktem Sandimmun Neoral, jak i podczas leczenia takrolimusem. Średnie wartości AUC dla MPA były o 19% większe (90% CI: -3, +47), podczas gdy średnie wartości AUC dla MPAG były około 30% mniejsze (90% CI: 16, 42) u pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z grupą produktu Sandimmun Neoral. Ponadto, zmienność wielkości AUC dla MPA u tego samego pacjenta była zdwojona po zmianie z leczenia produktem Sandimmun Neoral na takrolimus. Klinicyści powinni wziąć pod uwagę to zwiększenie, zarówno w wielkości AUC dla MPA jak i zwiększenie zmienności, a dostosowanie dawki produktu leczniczego Myfortic powinno być podyktowane sytuacją kliniczną. Należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną, jeśli planowana jest zmiana jednego inhibitora kalcyneuryny na inny.

Żywe szczepionki atenuowane

Pacjenci z zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej nie powinni otrzymywać żywych szczepionek. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy unikać zajścia w ciążę podczas przyjmowania mykofenolanu. Z tego względu kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Myfortic, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3), chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymywanie się od współżycia. Poleca się jednocześnie stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji.

Ciąża

Produkt leczniczy Myfortic jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego.

Rozpoczynając terapię kobiety w wieku rozrodczym muszą być świadome zwiększonego ryzyka utraty ciąży i wad wrodzonych dziecka oraz uzyskać zalecenia dotyczące zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Myfortic, pacjentki w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik dwóch testów ciążowych o czułości przynajmniej 25 mIU/ml, z surowicy lub moczu, aby wykluczyć niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie drugiego testu 8-10 dni po pierwszym. Jeśli przeszczepiany narząd pochodzi od zmarłego dawcy i nie jest możliwe wykonanie dwóch testów w odstępie 8-10 dni przed rozpoczęciem leczenia (ze względu na termin uzależniony od dostępności narządu do transplantacji), test ciążowy musi zostać wykonany bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia, a kolejny test 8-10 dni później. Testy ciążowe powinny być powtarzane zgodnie z wymogami klinicznymi (np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z pacjentką wyniki każdego testu ciążowego. Należy poinformować pacjentkę o potrzebie niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza, gdy zauważy objawy ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych:

- Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u 45-49% kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych, leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- W oparciu o dane z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadkach żywych urodzeń, jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu, (w porównaniu do 2 do 3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% żywych urodzeń w przypadkach pacjentek po przeszczepieniu narządów mięsaszowych, leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży produkt leczniczy Myfortic w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zaobserwowano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych. Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego (ucho środkowe);
- wady twarzy, takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hiperteloryzm oczny;

- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wrodzone wady serca, takie jak ubytki przegrody przedsionka i komory;
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego, takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małocze;
- wrodzona torbiel spłotu naczyń i naczyń;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczne działanie leku na rozród (patrz punkt 5.3).

Mężczyźni

Ograniczone dane kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wad wrodzonych u dziecka lub poronienia po ekspozycji ojca na mykofenolan mofetylu.

MPA ma silne działanie teratogenne. Nie wiadomo, czy MPA jest obecny w nasieniu. Obliczenia dokonane w oparciu o dane pochodzące od zwierząt wykazują, że maksymalna ilość MPA, która może zostać przeniesiona do organizmu kobiety jest tak mała, że jego działanie jest mało prawdopodobne. W badaniach na zwierzętach wykazano tylko niewielkie genotoksyczne działanie mykofenolanu stosowanego w stężeniach większych niż stężenia uzyskane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi, dlatego nie można całkowicie wykluczyć ryzyka genotoksycznego działania na komórki nasienia.

Z tego względu zaleca się następujące środki ostrożności: seksualnie aktywni mężczyźni lub ich partnerki powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia mężczyzny i przez co najmniej 90 dni po zakończeniu przyjmowania mykofenolanu mofetylu. Mężczyźni w wieku reprodukcyjnym powinni mieć świadomość zagrożeń związanych z poczęciem dziecka i omówić je z wykwalifikowanym personelem medycznym.

Karmienie piersią

MPA jest wydzielany do mleka samic szczura w okresie laktacji. Nie wiadomo czy lek Myfortic jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych MPA u niemowląt karmionych piersią, Myfortic jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie przeprowadzono dokładnych badań dotyczących wpływu stosowania produktu leczniczego Myfortic na płodność. W badaniach u samców i samic szczurów nie obserwowano wpływu na płodność po zastosowaniu dawek odpowiednio do 40 mg/kg mc. i 20 mg/kg mc. (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Myfortic na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mechanizm działania, profil farmakodynamiczny i zgłaszane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo takiego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Poniżej podano działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych:

Nowotwory złośliwe

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym MPA, są grupą podwyższonego ryzyka rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 2 pacjentów *de novo* (0,9%) i u 2 pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą (1,3%) leczonych produktem leczniczym Myfortic przez okres do 1 roku. Raka skóry, innego niż czerniaka rozpoznano u 0,9% pacjentów *de novo* i u 1,8% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą leczonych produktem leczniczym Myfortic przez okres do 1 roku; inne rodzaje nowotworów złośliwych stwierdzono u 0,5% pacjentów *de novo* i 0,6% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą.

Zakażenia oportunistyczne

U wszystkich pacjentów po przeszczepieniu narządów zwiększa się ryzyko zakażeń oportunistycznych; ryzyko to jest większe, w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych zakażeń oportunistycznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* otrzymujących produkt Myfortic z innymi lekami immunosupresyjnymi w kontrolowanych badaniach klinicznych przez okres do 1 roku należały zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), zakażenia drożdżakowe i zakażenia wirusem *Herpes simplex*. Zakażenia wirusem cytomegalii (serologia, wiremia lub choroba) stwierdzono u 21,6% pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* oraz u 1,9% pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących terapię podtrzymującą.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą ogólnie stanowić grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych z powodu immunosupresji.

Inne działania niepożądane

Tabela 1 poniżej zawiera działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku przyczynowym z leczeniem produktem leczniczym Myfortic, pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, w których produkt leczniczy Myfortic podawano jednocześnie z cyklosporyną w postaci mikroemulsji i kortykosteroidami w dawce 1 440 mg/dobę przez 12 miesięcy. Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Działania niepożądane uporządkowano według następujących kategorii:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często:	Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze
Często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc
Niezbyt często:	Zakażenia ran, posocznica*, zapalenie szpiku*

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często:	Brodawczak skóry*, rak podstawnokomórkowy*, mięsak Kaposiego*, choroba limfoproliferacyjna, rak płaskonabłonkowy *
-----------------	--

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Niedokrwistość, trombocytopenia
Niezbyt często:	Limfopenia*, neutropenia*, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych*

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często:	Hipokalcemia, hipokaliemia, hiperurykemia
Często:	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
Niezbyt często:	Jadłowstręt, hiperlipidemia, cukrzyca *, hipercholesterolemia*, hipofosfatemia

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często:	Lęk
Niezbyt często:	Nieprawidłowe sny*, urojenia*, bezsenność*

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	Zawroty głowy, ból głowy
Niezbyt często:	Drżenie

Zaburzenia oka

Niezbyt często:	Zapalenie spojówek*, nieostre widzenie*
-----------------	---

Zaburzenia serca

Niezbyt często:	Tachykardia, skurcz dodatkowy komorowy
-----------------	--

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często:	Nadciśnienie
Często:	Niedociśnienie
Niezbyt często:	Torbiel limfatyczna*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często:	Kaszel, duszność
Niezbyt często:	Śródmiąższowe choroby płuc, przekrwienie płuc*, sapanie*, obrzęk płuc*

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często:	Biegunka
Często:	Wzdęcie brzucha, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zapalenie żołądka, nudności, wymioty
Niezbyt często:	Tkliwość brzucha, krwotok z przewodu pokarmowego, odbijanie się, cuchnący oddech*, niedrożność jelita*, owrzodzenie wargi*, zapalenie przełyku*, podniedrożność jelita*, odbarwienie języka*, suchość jamy ustnej*, refluks żołądkowo-przełykowy*, przerost dziąseł*, zapalenie trzustki, zamknięcie kanału ślinianki*, owrzodzenie trawienne*, zapalenie otrzewnej*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często:	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
---------	--

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często	Trądzik, świąd
Niezbyt często:	Łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często:	Bóle stawów
Często	Bóle mięśni
Niezbyt często:	Zapalenie stawów*, ból pleców*, kurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często:	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi
Niezbyt często:	Krwimocz*, martwica kanalików nerkowych*, zwężenie cewki moczowej

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często:	Impotencja*
-----------------	-------------

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:	Astenia, zmęczenie, obrzęki obwodowe, gorączka
Niezbyt często:	Objawy grypopodobne, obrzęk kończyn dolnych*, ból, dreszcze*, pragnienie*, osłabienie*

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często:	Urazy*
-----------------	--------

* działanie zgłoszone tylko u jednego pacjenta (z 372).

Uwaga: Pacjenci po przeszczepieniu nerki otrzymywali produkt Myfortic w dawce 1 440 mg na dobę przez okres do 1 roku. Działania niepożądane były podobne u pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* oraz u chorych podczas terapii podtrzymującej, jednak częstość występowania tych działań była mniejsza w grupie z terapią podtrzymującą.

Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, wysypka oraz agranulocytoza zostały uznane za działania niepożądane.

Poniżej zestawiono inne, dodatkowe działania niepożądane przypisywane pochodnym MPA jako efekt klasy:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica oraz zakażenia wywołane przez atypowe prątki (*Mycobacterium*). U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem leczniczym Myfortic

zgłaszano przypadki nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z zakażeniem wirusem JC (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Neutropenia, pancytopenia.

Donoszono o przypadkach wybiórczej aplazji układu czerwonych krwinek (PRCA, ang. *pure red cell aplasia*) u pacjentów leczonych pochodnymi MPA (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu immunologicznego

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Myfortic w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zgłaszano hipogammaglobulinemię.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Donoszono o pojedynczych przypadkach śródmiąższowych chorób płuc u pacjentów leczonych produktem leczniczym Myfortic w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Donoszono także o rozstrzeniach oskrzeli, podczas przyjmowania z innymi lekami immunosupresyjnymi.

U pacjentów leczonych pochodnymi MPA obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii białych krwinek obojętnochłonnych, włączając nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Zmiany te nie są powiązane z upośledzoną czynnością białych krwinek obojętnochłonnych. Zmiany te mogą sugerować w badaniach hematologicznych „przesunięcie w lewo” w dojrzewaniu komórek macierzystych w kierunku neutrofilii, co może być błędnie interpretowane jako sygnał infekcji u pacjentów poddanych immunosupresji, w tym także tych otrzymujących produkt leczniczy Myfortic.

Zaburzenia żołądka i jelit

Zapalenie okrężnicy, zapalenie żołądka wywołane przez CMV, perforacja jelita, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie dwunastnicy.

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy

U pacjentek narażonych na działanie mykofenolanu zgłaszano przypadki samoistnego poronienia, głównie w pierwszym trymestrze (patrz punkt 4.6).

Wady wrodzone

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano wady wrodzone u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolan w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi (patrz punkt 4.6).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją doniesienia o celowym lub niezamierzonym przedawkowaniu produktu leczniczego Myfortic, natomiast nie u wszystkich pacjentów wystąpiły związane z tym zdarzenia niepożądane.

W przypadkach przedawkowania z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, zdarzenia te są zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa klasy (głównie nieprawidłowy skład krwi, posocznica...) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Chociaż dializa może okazać się przydatna w usunięciu nieczynnego metabolitu MPAG, jednak nie spowoduje usunięcia z ustroju klinicznie istotnych ilości czynnej cząstki MPA. Ma to głównie związek z bardzo dużym (97%) stopniem wiązania MPA z białkami osocza. Zaburzając krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak cholestyramina mogą zmniejszać pole pod krzywą stężenia MPA.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA06

Kwas mykofenolowy (MPA) jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu. MPA hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych, bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T i B jest w znacznym stopniu zależna od syntezy puryn *de novo*, natomiast inne typy komórek mogą wykorzystywać alternatywną drogę syntezy. Z tego względu cytostatyczne działanie MPA jest silniejsze w stosunku do limfocytów niż innych komórek.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolan sodu wchłania się w znacznym stopniu. Ze względu na swoją postać farmaceutyczną – tabletki dojelitowe, czas do uzyskania maksymalnego stężenia MPA (t_{max}) wynosił około 1,5-2 godziny. Około 10% wszystkich przeanalizowanych profili farmakokinetycznych w godzinach porannych wykazywało opóźnienie t_{max} , wynoszące niekiedy nawet kilka godzin, jednak wahania te nie miały wpływu na 24 godz./dobową wielkość AUC dla MPA.

U pacjentów ze stabilną czynnością przeszczepionej nerki, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny, wchłanianie MPA z przewodu pokarmowego wynosiło 93%, a bezwzględna dostępność biologiczna 72%. W analizowanym przedziale dawek od 180 mg do 2 160 mg, farmakokinetyka produktu leczniczego Myfortic jest liniowa i zależna od dawki.

W porównaniu ze stanem na czczo, przyjęcie pojedynczej dawki 720 mg produktu leczniczego Myfortic wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem (55 g tłuszczu, 1 000 kalorii) nie miało żadnego wpływu na pole pod krzywą (AUC) MPA, które jest najistotniejszym parametrem farmakokinetycznym, związanym ze skutecznością leku. Obserwowano jednak 33% zmniejszenie maksymalnego stężenia MPA (C_{max}). Ponadto, wartości t_{lag} i t_{max} były wydłużone średnio o 3-5 godzin, a u kilku pacjentów t_{max} był większy niż 15 godzin. Wpływ pokarmu na produkt leczniczy Myfortic może spowodować nakładanie się okresów wchłaniania poszczególnych dawek, jednak efekt ten nie miał znaczenia klinicznego.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji MPA w stanie stacjonarnym wynosi 50 litrów. Zarówno kwas mykofenolowy jak i glukuronid kwasu mykofenolowego (MPAG) wiążą się w znacznym stopniu z białkami (odpowiednio w 97% i 82%). Stężenia wolnego MPA mogą zwiększyć się w warunkach zmniejszonego wiązania z białkami (mocznica, niewydolność wątroby, hipoalbuminemia, jednoczesne stosowanie leków o dużym stopniu wiązania z białkami). W tej sytuacji ryzyko działań niepożądanych związanych z MPA może być większe.

Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przez glukuronylotransferazę do postaci fenolowego glukuronidu MPA, glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG). MPAG jest głównym metabolitem kwasu mykofenolowego, niewykazującym aktywności biologicznej. U pacjentów ze stabilną czynnością nerki po przeszczepieniu, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny, około 28% doustnej dawki produktu leczniczego Myfortic ulega przekształceniu do MPAG w wyniku efektu pierwszego przejścia. Okres półtrwania MPAG jest dłuższy niż okres półtrwania MPA i wynosi około 16 godzin, zaś klirens MPAG 0,45 l/godz.

Eliminacja

Okres półtrwania MPA wynosi około 12 godzin, a klirens 8,6 l/godz. Większość MPA jest wydalana w moczu w postaci MPAG, jedynie niewielka ilość MPA obecna jest w moczu (<1,0%). Wydalanie MPAG z żółcią umożliwia proces dekonjugacji przez florę bakteryjną jelit. Uwolniony w procesie dekonjugacji MPA może podlegać reabsorpcji. Po około 6-8 godzinach od momentu podania produktu Myfortic występuje drugi szczyt stężenia MPA, związany z reabsorpcją uwolnionego MPA. Minimalne stężenia MPA właściwe dla preparatów MPA charakteryzują się dużą zmiennością, a wysokie wartości minimalnych stężeń porannych ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) obserwowano u około 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Myfortic. Jednakże, na podstawie wyników całego programu klinicznego, wykazano, że wartość AUC w stanie równowagi stacjonarnej (0-12 h) jest mniej zróżnicowana niż odpowiadająca jej wartość C_{trough} .

Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny

W Tabeli 2 zestawiono średnie parametry farmakokinetyczne MPA po podaniu produktu leczniczego Myfortic. We wczesnym okresie po przeszczepieniu, średnie wielkości AUC i C_{max} dla MPA były o około połowę mniejsze od analogicznych wartości mierzonych sześć miesięcy po przeszczepieniu.

Tabela 2 Średnie wartości (SD) parametrów farmakokinetycznych dla kwasu mykofenolowego (MPA) po doustnym podaniu produktu leczniczego Myfortic pacjentom po przeszczepieniu nerki, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny

Dorośli Przewlekłe wielokrotne podawanie dawek 720 mg 2 x /dobę (Badanie ERLB 301) n=48	Dawka	t_{max}^* (godz.)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{godz./ml}$)
14 dni po przeszczepieniu	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 miesiące po przeszczepieniu	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 miesięcy po przeszczepieniu	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)

Dorośli Przewlekłe wielokrotne podawanie dawek 720 mg 2 x /dobę 18 miesięcy po przeszczepieniu (Badanie ERLB 302) n=18	Dawka	t_{max}* (godz.)	C_{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x godz./ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Dzieci 450 mg/m ² pojedyncza dawka (Badanie ERL 0106) n=16	Dawka	t_{max}* (godz.)	C_{max} (µg/ml)	AUC 0-∞ (µg x godz./ml)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* wartości średnie

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetyka MPA wydawała się być niezmieniona w zakresie czynności nerek od prawidłowej do całkowitego braku funkcji. Natomiast pole pod krzywą stężenia MPAG zwiększało się wraz ze zmniejszającym się stopniem czynności nerek; ekspozycja na MPAG była około 8-krotnie większa u pacjentów z bezmoczem. Hemodializa nie miała wpływu na klirens MPA ani MPAG. Stężenie wolnego MPA może także istotnie zwiększyć się u pacjentów z niewydolnością nerek. Takie zwiększenie może wynikać ze zmniejszenia wiązania MPA z białkami osocza u pacjentów z dużym stężeniem mocznika we krwi.

Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu wątroby nie miało istotnego wpływu na procesy wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ chorób wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby z uszkodzeniem żółciowym tego narządu, taka jak pierwotna marskość żółciowa może wykazywać odmienny wpływ.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania produktu Myfortic u dzieci i młodzieży są ograniczone. W tabeli powyżej podano średnie (SD) parametry farmakokinetyczne MPA u pacjentów w wieku 5-16 lat ze stabilną czynnością nerek po przeszczepieniu, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny. Średnie wartości AUC dla MPA w dawce 450 mg/m² były podobne do wartości mierzonych u dorosłych przyjmujących produkt Myfortic w dawce 720 mg. Średni klirens MPA wynosił około 6,7 l/h/m².

Płeć

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce produktu leczniczego Myfortic zależnych od płci.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono formalnych badań nad farmakokinetyką produktu leczniczego Myfortic u pacjentów w podeszłym wieku. Wydaje się, że pole pod krzywą AUC dla MPA nie różni się w stopniu klinicznie istotnym w zależności od wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nad toksycznością powtarzanych dawek mykofenolanu sodu podawanego myszom i szczurom stwierdzono, że w pierwszym rzędzie dochodziło do uszkodzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego. U gryzoni poddanych ekspozycji nadziałanie MPA działaniem toksycznym

ograniczającym dawkę możliwą do stosowania była regeneratywna niedokrwistość aplastyczna. Analiza mielogramów wykazała znaczne zmniejszenie liczby komórek układu czerwokrwinkowego szpiku (polichromatycznych erytroblastów inormoblastów) oraz zależne od dawki powiększenie śledziony i nasilenie hematopoezy pozaszpikowej. Działanie to występowało w przypadku ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż ekspozycja w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki produktu leczniczego Myfortic 1,44 g/dobę pacjentom po przeszczepieniu nerki.

Objawy ze strony układu pokarmowego obserwowano u psów w przypadku ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu zalecanych dawek leku.

Działania toksyczne kwasu mykofenolowego (w postaci soli sodowej) obserwowane w badaniach nieklinicznych wydają się być zgodne z działaniami niepożądanymi leku obserwowanymi w badaniach klinicznych u ludzi, które obecnie są źródłem bardziej istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

Trzy badania genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka myszy, test mikrojądrowy na komórkach chomików chińskich V79 oraz *in vivo* - test mikrojądrowy na komórkach szpiku myszy) wykazały, że mykofenolan sodu może potencjalnie wywoływać aberracje chromosomowe. Działania te mogą mieć związek z farmakodynamiką mykofenolanu sodu, tzn. hamowaniem syntezy nukleotydu w komórkach wrażliwych. Inne testy *in vitro* w kierunku genotoksycznego działania mykofenolanu sodu nie wykazały takiego wpływu leku.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) nie działał rakotwórczo u szczurów i myszy. Największa dawka testowana w nieklinicznych badaniach nad rakotwórczym działaniem leku powodowała około 0,6–5-krotne zwiększenie układowej ekspozycji na lek (AUC lub C_{max}) w porównaniu z analogicznymi wartościami u pacjentów po przeszczepieniu nerek leczonych zalecanymi dawkami 1,44 g/dobę.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) nie wykazywał wpływu na płodność samców i samic szczurów, którym podawano dawki leku do poziomu powodującego toksyczność ogólną i działania embriotoksyczne.

W badaniach nad teratogennym działaniem kwasu mykofenolowego (w postaci soli sodowej) na szczury otrzymujące dawki 1 mg/kg stwierdzano wady rozwojowe u potomstwa, takie jak wrodzony brak oczu, wrodzony częściowy brak kości czaszki i przepuklina pępkowa. Układowa ekspozycja na lek po zastosowaniu tej dawki odpowiada 0,05 ekspozycji na lek u ludzi po zażyciu dawki 1,44 g/dobę produktu leczniczego Myfortic (patrz punkt 4.6).

W badaniu przed i pourodzeniowego rozwoju szczura, kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) powodował opóźnienia rozwoju (nieprawidłowy odruch źreniczny u samic i oddzielenie napletka u samców) przy największej dawce 3 mg/kg mc., która także indukowała wady rozwojowe.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) wprowadzał w próbie fototoksyczności *in vitro* 3T3 NRU potencjał fototoksyczny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Skrobia kukurydziana

Powidon

Krospowidon

Laktoza, bezwodna

Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromelozy ftalan
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z poliamidu/aluminium/PVC/aluminium zawierające po 10 tabletek. W kartonowym pudełku znajduje się 50, 100, 120 lub 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Tabletek Myfortic nie należy rozkruszać, ponieważ wówczas dochodzi do uszkodzenia otoczki tabletki (patrz punkt 4.2).

Kwas mykofenolowy wykazuje działanie teratogenne (patrz punkt 4.6). W przypadku konieczności rozkruszenia tabletek Myfortic należy unikać wdychania proszku lub jego bezpośredniego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11452

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 kwietnia 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 grudnia 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08/2018