

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Myfortic 180 mg enterosolventní tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tableta obsahuje 180 mg acidum mycophenolicum (jako natrii mycophenolas).

Pomocné látky se známým účinkem:

Laktóza: 45 mg v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tableta.

Limetově zelené, kulaté potahované tablety se zkosenými okraji, s vyraženým „C“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Myfortic je u dospělých pacientů indikován v kombinaci s cyklosporinem a kortikosteroidy k profylaxi akutní rejekce alogenního transplantátu ledvin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Myfortic může být zahájena a udržována pouze lékařem specialistou na transplantaci orgánů.

Dávkování

Doporučená dávka je 720 mg dvakrát denně (denní dávka 1440 mg). Tato dávka mykofenolátu sodného odpovídá 1 g mofetil-mykofenolátu podávaného dvakrát denně (denní dávka 2 g), přepočteno na obsah kyseliny mykofenolové (MPA).

Další informace o tom, jak korespondují dávky mykofenolátu sodného a mofetil-mykofenolátu, jsou uvedeny v bodech 4.4 a 5.2.

U *de novo* transplantovaných pacientů by měla být léčba přípravkem Myfortic zahájena do 72 hodin po transplantaci.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Na podporu bezpečnosti a účinnosti přípravku Myfortic u dětí a dospívajících není dostatek údajů. Omezené množství farmakokinetických údajů je dostupné u dětských pacientů po transplantaci ledvin (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Doporučená dávka pro starší pacienty je 720 mg dvakrát denně.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s opožděným nástupem funkce transplantované ledviny po operaci není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace je $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) musejí být pečlivě sledováni a denní dávka přípravku Myfortic nesmí překročit 1440 mg.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů po transplantaci ledviny se závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování.

Léčba v průběhu rejekční epizody

Rejekce transplantované ledviny nepůsobí změny ve farmakokinetice mykofenolové kyseliny (MPA); úprava dávkování nebo přerušování léčby přípravkem Myfortic není nezbytné.

Způsob podání

Myfortic může být užíván buď s jídlem, nebo nalačno. Pacient si může vybrat, zda bude lék užívat s jídlem nebo nalačno, ale tento způsob musí stále dodržovat (viz bod 5.2).

Z důvodů zachování integrity enterosolventní potahové vrstvy nesmějí být tablety přípravku Myfortic drceny. Pokud je nezbytné tablety přípravku Myfortic drtit, je nutné zabránit vdechnutí prášku nebo jeho přímému kontaktu s kůží nebo sliznicí. Pokud k takovému kontaktu dojde, důkladně omyjte zasažená místa mýdlem a vodou a vypláchněte oči čistou vodou. Je to nezbytné kvůli teratogennímu účinku mykofenolátu.

4.3 Kontraindikace

Myfortic nesmějí užívat pacienti s hypersenzitivitou na mykofenolát sodný, kyselinu mykofenolovou, mofetil-mykofenolát nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Myfortic nesmějí užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají vysoce účinné metody antikoncepce.

Léčba přípravkem Myfortic nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez provedení těhotenského testu s negativním výsledkem k vyloučení použití v průběhu těhotenství (viz bod 4.6).

Myfortic se nesmí užívat během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba pro zabránění rejekce transplantovaného orgánu (viz bod 4.6).

Myfortic nesmějí užívat kojící ženy (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti, kteří jsou léčeni kombinací imunosupresivních léků, včetně přípravku Myfortic, jsou vystaveni zvýšenému riziku vývoje lymfomů a jiných malignit, především kožních forem (viz bod 4.8). Míra tohoto rizika souvisí spíše s trváním a intenzitou imunosupresivní léčby než užíváním některého z těchto specifických léků. Obecnou radou k minimalizaci výskytu nádorů kůže je omezit expozici slunění a UV záření nošením ochranných oděvů a používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem.

Pacienti, kteří užívají Myfortic, by měli být informováni o tom, že musí neprodleně hlásit výskyt infekce, modřin, krvácení nebo jakýchkoli projevů útlumu kostní dřeně.

Pacienti léčení imunosupresivou, včetně přípravku Myfortic, mají vyšší riziko rozvoje oportunních infekcí (bakteriálních, mykotických, virových a způsobených prvoky), fatálních infekcí a sepse (viz bod 4.8). Mezi oportunní infekce patří s BK virem spojená nefropatie a s JC virem spojená progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Tyto infekce jsou často spojené s vyšší celkovou imunosupresivní zátěží a mohou vést k závažným nebo fatálním stavům, které má lékař zvažovat v diferenciální diagnóze u imunosuprimovaných pacientů s poruchou renálních funkcí nebo

neurologickými symptomy. Kyselina mykofenolová má cytostatické účinky na B- a T-lymfocyty, proto může dojít ke zhoršení závažnosti průběhu onemocnění covid-19 a má být zvážen vhodný klinický postup.

U pacientů užívajících Myfortic v kombinaci s jinými imunosupresivy byly v souvislosti s opakujícími se infekcemi hlášeny případy hypogamaglobulinémie. V některých z těchto případů vedl převod z derivátů kyseliny mykofenolové na jiné imunosupresivum k návratu hladiny IgG v séru k normálu. Pacientům užívajícím Myfortic, u kterých se opakovaně vyskytují infekce, je třeba změřit sérové imunoglobuliny. V případě přetrvávající klinicky významné hypogamaglobulinémie je nutné zvážit vhodná klinická opatření a vzít v potaz cytostatický účinek kyseliny mykofenolové na T- a B-lymfocyty.

U pacientů užívajících Myfortic v kombinaci s jinými imunosupresivy byly hlášeny případy bronchiectázie. V některých z těchto případů vedl převod z derivátů kyseliny mykofenolové na jiné imunosupresivum ke zlepšení respiračních funkcí. Riziko bronchiectázie může být spojeno s hypogamaglobulinémií nebo s přímým účinkem na plíce. Byly rovněž hlášeny ojedinělé případy intersticiálního plicního onemocnění (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti s přetrvávajícími pulmonárními příznaky, jako je kašel a dyspnoe, byli vyšetřeni k prokázání základního intersticiálního plicního onemocnění.

U pacientů léčených imunosupresivy, včetně derivátů kyseliny mykofenolové (MPA) a mofetil-mykofenolátu (MMF), byla hlášena reaktivace hepatitidy B (HBV) nebo hepatitidy C (HCV). Proto se u infikovaných pacientů doporučuje monitorovat klinické a laboratorní příznaky aktivní HBV nebo HCV.

Případy čisté aplazie červených krvinek (PRCA) byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčeni deriváty MPA (mofetil-mykofenolát a mykofenolát sodný) v kombinaci s jinými imunosupresivy. Mechanismus PRCA indukovaný deriváty MPA není známý. PRCA může být vyřešena snížením dávky nebo zastavením léčby. Změny v léčbě přípravkem Myfortic mohou být provedeny pouze při příslušném dohledu nad příjemcem orgánu, tak aby bylo minimalizováno riziko rejekce transplantátu (viz bod. 4.8).

Pacienti, kteří jsou léčeni přípravkem Myfortic, musejí být monitorováni pro možnost výskytu krevních poruch (např. neutropenie nebo anemie – viz bod 4.8), která může souviset s působením samotné kyseliny mykofenolové (MPA), souběžnou léčbou, virovými infekcemi nebo je její příčinou kombinace těchto stavů.

U pacientů léčených přípravkem Myfortic je nutné sledovat kompletní krevní obraz, první měsíc léčby jednou týdně, druhý a třetí měsíc léčby dvakrát měsíčně a dále během prvního roku jednou měsíčně. Výskyt krevních poruch (např. neutropenie s absolutním počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ nebo anemie) může být důvodem k přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Myfortic.

Pacienti by měli být také upozorněni, že během léčby MPA může být očkování méně účinné a že k očkování nesmí být použita živá, atenuovaná vakcína (viz bod 4.5).

Očkování proti chřipce může být neúčinné. Indikace očkování proti chřipce by měla odpovídat národním směrnicím o očkování chřipkovou vakcínou.

Vzhledem k tomu, že deriváty MPA mohou způsobit zvýšený výskyt zažívacích obtíží, včetně vzácných případů výskytu ulcerací v zažívacím traktu, krvácení až perforací, měl by být přípravek Myfortic podáván pacientům s aktivním závažným onemocněním zažívacího traktu se zvýšenou opatrností.

Myfortic se nedoporučuje podávat souběžně v kombinaci s azathioprinem, protože souběžné podávání těchto látek nebylo studováno.

Kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) a mofetil-mykofenolát nesmějí být bez uvážení zaměněny nebo nahrazeny, protože mají rozdílný farmakokinetický profil.

Myfortic byl podáván v kombinaci s kortikosteroidy a cyklosporinem.

Jsou jen omezené zkušenosti s jeho souběžným užitím při indukční léčbě, např. s anti-T-lymfocytárním globulinem nebo basiliximabem. Účinnost a bezpečnost přípravku Myfortic podávaného společně s dalšími imunosupresivy (např. takrolimem) nebyla studována.

Souběžné podávání přípravku Myfortic s léky, které interferují s enterohepatální cirkulací, jako je např. cholestyramin nebo aktivní živočišné uhlí, může mít za následek snížení terapeutické expozice MPA v systémové cirkulaci a tím snížení účinnosti.

Myfortic je inhibitor inosin monofosfát dehydrogenázy (IMPDH). Proto je nutné se vyvarovat jeho podávání pacientům se vzácnou dědičnou nedostatečností hypoxantin-guanin fosforibosyl-transferázy (HGPRT), např. u syndromů Lesch-Nyhan a Kelley-Seegmiller.

Pokud není výsledek těhotenského testu negativní, nesmí být léčba přípravkem Myfortic zahájena. Před zahájením léčby přípravkem Myfortic, v průběhu léčby a následujících 6 týdnů po skončení léčby musí být užívána účinná antikoncepce (viz bod 4.6).

Teratogenní účinky

Mykofenolát je silný lidský teratogen. Spontánní potraty (četnost 45 % až 49 %) a vrozené malformace (odhadovaná četnost 23 % až 27 %) byly hlášeny následně po expozici MMF v průběhu těhotenství. Z tohoto důvodu je přípravek Myfortic kontraindikován během těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Pacientky ve fertilním věku musí být upozorněny na rizika před, v průběhu a po ukončení léčby přípravkem Myfortic a musí být poučeny o doporučeních uvedených v bodě 4.6 (např. metody antikoncepce, těhotenský test). Lékaři se musí ujistit o tom, že ženy užívající mofetil-mykofenolát rozumí rizikům poškození dítěte, nutnosti účinné antikoncepce a nutnosti informovat okamžitě lékaře, pokud je zde riziko otěhotnění.

Antikoncepce (viz bod 4.6)

Vzhledem k silným klinickým důkazům o vysokém riziku potratů a vrozených vad při užívání mofetil-mykofenolátu, je třeba během léčby zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem Myfortic, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3), pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány, aby byla minimalizována možnost selhání antikoncepce a neúmyslného těhotenství.

Pokyny ohledně antikoncepce pro muže jsou uvedeny v bodě 4.6.

Edukační materiály

Z důvodu pomoci pacientům zabránit působení mykofenolátu na plod a poskytnutí dalších důležitých informací o bezpečnosti bude držitel rozhodnutí o registraci poskytovat edukační materiály zdravotnickým pracovníkům. Edukační materiály zdůrazní upozornění týkající se teratogenity mykofenolátu, poskytnou doporučení týkající se způsobu antikoncepce před započítím léčby a nutnosti těhotenských testů. Souhrnná informace pro pacienta o teratogenním riziku a opatřeních k prevenci početí má být lékařem poskytnuta ženám ve fertilním věku a dle potřeby pacientům mužům.

Dodatečná opatření

Pacienti nesmějí darovat krev v průběhu léčby a po dobu nejméně 6 týdnů po ukončení léčby mykofenolátem. Muži nesmějí darovat sperma v průběhu léčby a po dobu nejméně 90 dnů po ukončení léčby mykofenolátem.

Myfortic obsahuje sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje 13 mg sodíku v každé tabletě Myfortic 180 mg, což odpovídá 0,65 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pomocné látky se známým účinkem:

Myfortic obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Následující interakce byly popsány mezi MPA a jinými léčivými přípravky.

Aciklovir a ganciklovir

U pacientů, kteří dostávali Myfortic a aciklovir nebo ganciklovir, nebyl potenciál myelosuprese studován. Při souběžném podávání acikloviru/gancikloviru společně s přípravkem Myfortic je možné očekávat zvýšení hladin glukuronidu kyseliny mykofenolové (MPAG) a acikloviru/gancikloviru, pravděpodobně jako výsledek kompetice o vylučování tubulární sekrecí.

U pacientů s adekvátní funkcí ledvin není pravděpodobné, že by změny ve farmakokinetice MPAG měly klinický význam. Při zhoršení renálních funkcí existuje potenciální možnost zvýšení koncentrací MPAG a acikloviru/gancikloviru v plazmě; je nutné sledovat doporučené dávkování pro aciklovir/ganciklovir a pečlivě monitorovat pacienta.

Gastroprotektivní látky

Antacida s hydroxidy hořčiku a hliníku

Při souběžné aplikaci přípravku Myfortic s jednorázovou dávkou antacid obsahujících hydroxidy hořčiku a hliníku je pozorován pokles AUC MPA o 37 % a snížení maximální koncentrace C_{max} MPA o 25 %. Antacida obsahující hořčík a hliník mohou být použita intermitentně k léčbě příležitostné dyspepsie. Z důvodu možnosti snížení expozice kyseliny mykofenolové, a tím snížení účinnosti, se však chronické denní užívání antacid s obsahem hořčiku a hliníku nedoporučuje.

Inhibitory protonové pumpy:

U zdravých dobrovolníků nebyly zjištěny žádné změny farmakokinetiky MPA při souběžném podávání přípravku Myfortic a pantoprazolu podávaného v dávce 40 mg dvakrát denně během čtyř předchozích dnů. O podávání dalších inhibitorů protonové pumpy ve vysokých dávkách nejsou dostupná žádná data.

Perorální kontraceptiva

Studie interakce mezi mofetil-mykofenolátem (MMF) a perorálními kontraceptivy nenaznačily žádné interakce. Vzhledem k danému metabolickému profilu MPA se neočekávají žádné interakce mezi přípravkem Myfortic a perorálními kontraceptivy.

Cholestyramin a léky, které váží žlučové kyseliny

Při souběžné aplikaci léků nebo léčebných postupů, které mohou vázat žlučové kyseliny, např. pryskyřice, které váží žlučové kyseliny nebo aktivní živočišné uhlí, je nutná zvýšená opatrnost, protože může dojít ke snížení expozice MPA a tím ke snížení účinnosti přípravku Myfortic.

Cyklosporin

U stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin, při rovnovážném stavu přípravku Myfortic, nebyla farmakokinetika cyklosporinu ovlivněna. Je známo, že pokud je aplikován společně s mofetil-mykofenolátem, cyklosporin snižuje expozici k MPA. Jestliže je cyklosporin podáván současně s přípravkem Myfortic, může obdobně snižovat koncentraci MPA (přibližně o 20 %, extrapolováno z údajů mofetil-mykofenolátu), ale přesný rozsah tohoto snížení není znám, protože takováto interakce nebyla studována. Protože však studie účinnosti byly provedeny v kombinaci s cyklosporinem, tato interakce neovlivnila (neměnila) doporučené dávkování přípravku Myfortic. V případě přerušení nebo vysazení cyklosporinu musí být dávka přípravku Myfortic v závislosti na imunosupresivním režimu přehodnocena.

Takrolimus

V cross-over studii s kalcineurinem u stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin byla měřena farmakokinetika přípravku Myfortic v rovnovážném stavu jak při léčbě Neoralem, tak i při léčbě takrolimem. Při léčbě takrolimem byly střední hodnoty AUC pro MPA o 19 % vyšší než při léčbě Neoralem (90 % CI: -3, +47), zatímco střední hodnoty AUC pro MPAG byly asi o 30 % nižší (90 %

CI: 16,42). Navíc variabilita AUC pro MPA mezi subjekty byla při přechodu z Neoralu na takrolimus dvojnásobná. Kliničtí lékaři si musejí tento vzrůst jak AUC pro MPA, tak i variability uvědomit a přizpůsobit dávkování přípravku Myfortic klinickému stavu. Je-li plánován přechod z jednoho kalcineurinového inhibitoru na druhý, je nutno provádět podrobné klinické monitorování.

Živé, atenuované vakcíny

Živé vakcíny nesmějí být podávány pacientům se zhoršenou imunitní odpovědí. Imunitní odpověď pacientů na ostatní vakcíny může být snížena.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Během užívání mykofenolátu je třeba zabránit těhotenství. Ženy ve fertilním věku tak musí před zahájením léčby přípravkem Myfortic, v průběhu léčby a po dobu šesti týdnů po ukončení léčby používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce (viz bod 4.3), pokud abstinence není zvolena jako metoda antikoncepce. Dvě spolehlivé formy antikoncepce současně jsou upřednostňovány.

Těhotenství

Přípravek Myfortic je kontraindikován v průběhu těhotenství s výjimkou případů, kdy není k dispozici jiná alternativní léčba k prevenci rejekce transplantovaného orgánu. Léčba nesmí být zahájena dříve, než bude proveden negativní těhotenský test k vyloučení použití v průběhu těhotenství.

Ženy v reprodukčním věku si musí být na začátku léčby vědomy zvýšeného rizika potratu a vrozených malformací a musí být poučeny o prevenci těhotenství a jeho plánování.

Před zahájením léčby přípravkem Myfortic musí být u žen ve fertilním věku provedeny dva negativní těhotenské testy se sérem nebo močí s citlivostí nejméně 25 mIU/ml, k vyloučení expozice embrya mykofenolátu. Je doporučeno provést druhý test 8-10 dní po prvním testování. U transplantací od zemřelých dárců, pokud není možné před zahájením léčby provést dva testy v rozmezí 8 až 10 dnů (kvůli načasování dostupnosti transplantačních orgánů), musí být bezprostředně před zahájením léčby proveden těhotenský test a další test o 8-10 dní později. Těhotenské testy mají být opakovaně prováděny dle klinické potřeby (např. po jakémkoli ohlášení selhání antikoncepce). Výsledky všech těhotenských testů mají být projednány s pacientkou. Pacientky mají být upozorněny, aby se v případě otěhotnění okamžitě poradily s ošetřujícím lékařem.

Mykofenolát je silný lidský teratogen, který zvyšuje riziko spontánních potratů a kongenitálních malformací v případě expozice během těhotenství:

- Bylo hlášeno 45 až 49 % spontánních potratů u těhotných žen po expozici mofetil-mykofenolátu ve srovnání s hlášenou četností mezi 12 až 33 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát.
- Dle literatury byl výskyt malformací u 23 až 27 % živě narozených dětí žen po expozici mofetil-mykofenolátu v těhotenství (ve srovnání s 2 až 3 % živě narozených dětí z celkové populace a přibližně 4 až 5 % u pacientek po transplantaci orgánu léčených jinými imunosupresivy než je mofetil-mykofenolát).

U dětí pacientek, které byly během těhotenství vystaveny přípravku Myfortic v kombinaci s dalšími imunosupresivy, byly v postmarketingovém sledování zaznamenány kongenitální malformace, včetně hlášení vícečetných malformací. Nejčastěji byly hlášeny následující malformace:

- Abnormality ucha (např. abnormálně tvarované nebo chybějící vnější ucho), atrézie zevního zvukovodu (střední ucho);
- Malformace obličeje jako jsou rozštěp rtu, rozštěp patra, mikrognácie a hypertelorismus orbity;
- Abnormality očí (např. kolobom);
- Vrozená srdeční vada jako je defekt síňového a komorového septa;
- Malformace prstů (např. polydaktylie, syndaktylie);
- Tracheozofageální malformace (např. atrézie jívcu);
- Malformace nervového systému jako jsou spina bifida;

- Renální abnormality.

Kromě toho byla zaznamenána ojedinělá hlášení následujících malformací:

- Mikroftalmie;
- Vrozená cysta plexus chorioideus;
- Ageneze septum pellucidum;
- Ageneze čichového nervu.

Studie u zvířat ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Muži

Omezené klinické důkazy nepoukazují na zvýšené riziko vrozených vad nebo potratu po expozici otce mofetil-mykofenolátu.

MPA je silný teratogen. Není známo, zda je MPA přítomen ve spermatu. Výpočty na základě informací získaných od zvířat ukazují, že maximální množství MPA, které by mohlo být potenciálně přeneseno na ženu, je tak nízké, že je nepravděpodobný jakýkoliv účinek. Ukázalo se, že mykofenolát je ve studiích se zvířaty genotoxický při koncentracích překračujících expozice u lidí během léčby pouze o malé rozpětí, takže riziko genotoxických účinků na spermatické buňky nemůže být zcela vyloučeno.

Doporučuje se proto následující opatření: sexuálně aktivní muži nebo jejich partnerky mají během léčby pacienta a po dobu 90 dní po ukončení léčby mofetil-mykofenolátem užívat spolehlivou antikoncepci. Muži v reprodukčním věku mají být informováni kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem o možných rizicích při zplodění dítěte.

Kojení

Podle omezených údajů je kyselina mykofenolová vylučována do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků MPA na kojene dítě, je podávání přípravku Myfortic kojícím ženám kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Nebyly provedeny studie s přípravkem Myfortic zaměřené na hodnocení jeho vlivu na plodnost. Ve studii sledující samčí a samičí plodnost u potkanů jsou účinky patrné až po dávce 40 mg/kg a 20 mg/kg (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Myfortic má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky se kryjí s nežádoucími účinky z klinických studií.

Malignity

Pacienti s imunosupresivní léčbou, kteří dostávají kombinace léků včetně MPA, jsou vystaveni zvýšenému riziku vývoje lymfomů a jiných malignit, především kůže (viz bod 4.4).

Lymfoproliferativní onemocnění nebo lymfomy se objevily u 2 (0,9 %) pacientů po *de novo* transplantaci a u 2 pacientů na udržovací léčbě (1,3 %), kteří užívali Myfortic po dobu do 1 roku. Karcinomy kůže nemelanomového typu se objevily u 0,9 % pacientů po *de novo* transplantaci a u 1,8 % pacientů na udržovací léčbě užívajících Myfortic po dobu do 1 roku; jiné typy malignit se vyskytly u 0,5 % pacientů po *de novo* transplantaci a u 0,6 % pacientů na udržovací léčbě.

Příležitostné infekce

U všech pacientů po transplantaci je zvýšené riziko oportunních infekcí; riziko se zvyšuje s celkovou imunosupresivní zátěží (viz bod 4.4). Nejčastějšími oportunními infekcemi u pacientů po *de novo* transplantaci ledvin, kteří v kontrolovaných klinických studiích dostávali Myfortic společně s jinými imunosupresivy a byli sledováni po dobu jednoho roku, byly: cytomegalovirus (CMV), kandidózy a

herpes simplex. Infekce CMV (sérologie, virémie nebo onemocnění) byly hlášeny u 21,6 % u *de novo* transplantovaných pacientů a u 1,9 % pacientů při udržovací léčbě po transplantaci.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být obecně vystaveni zvýšenému riziku výskytu nežádoucích účinků způsobených imunosupresí.

Další nežádoucí účinky

Tabulka 1 obsahuje možné nebo pravděpodobné nežádoucí účinky hlášené **bud'** z kontrolovaných klinických studií u pacientů po transplantaci ledvin, ve kterých byl Myfortic podáván v denní dávce 1440 mg společně s cyklosporinem pro mikroemulzi a kortikosteroidy po dobu 12 měsíců, **nebo na základě údajů získaných po uvedení na trh**. Tabulka je sestavena podle třídy orgánových systémů databáze MedDRA.

Uvedené nežádoucí účinky jsou vyjádřeny podle frekvence výskytu následovně:

Velmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté	($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
Velmi vzácné	($< 1/10\ 000$)
Není známo	Z dostupných údajů nelze určit

Tabulka 1

Infekce a infestace

Velmi časté: Virové, bakteriální a plísňové infekce

Časté: Infekce horních dýchacích cest, pneumonie

Méně časté: Infekce rány, sepse*, osteomyelitida*

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Méně časté: Kožní papilom*, bazocelulární karcinom*, Kaposiho sarkom*, lymfoproliferativní poruchy, skvamózní karcinom*

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Leukopenie

Časté: Anemie, trombocytopenie

Méně časté: Lymfopenie*, neutropenie*, lymfadenopatie*

Poruchy imunitního systému

Není známo: Anafylaktické reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: Hypokalcémie, hypokalémie, hyperurikémie

Časté: Hyperkalémie, hypomagnesémie

Méně časté: Anorexie, hyperlipidemie, diabetes mellitus*, hypercholesterolemie*, hypofosfatémie

Psychiatrické poruchy

Velmi časté: Anxieta

Méně časté: Abnormální sny*, klamně vnímání*, nespavost

Poruchy nervového systému

Časté: Závratě, bolest hlavy

Méně časté: Třes

Poruchy oka

Méně časté: Zánět spojivek*, neostré vidění*

Srdeční poruchy

Méně časté: Tachykardie, ventrikulární extrasystoly

Cévní poruchy

Velmi časté: Hypertenze

Časté: Hypotenze

Méně časté: Lymfokéla*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: Kašel, dyspnoe

Méně časté: Intersticiální plicní onemocnění, překrvení plic*, sípavost*, plicní edém

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Průjem

Časté: Distenze břicha, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, nadýmání, gastritida, nauzea, zvracení

Méně časté: Citlivost břicha na dotek, gastrointestinální krvácení, říhání, páchnoucí dech*, ileus*, vřed rtů*, ezofagitida*, subileus*, odbarvení jazyka*, sucho v ústech*, gastroezofageální reflux*, hyperplazie dásní*, pankreatitida, obstrukce vývodu příušní žlázy*, peptický vřed*, peritonitida*

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Abnormální hodnoty jaterních funkčních testů

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Akné, pruritus

Méně časté: Alopecie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi časté: Artralgie

Časté: Myalgie

Méně časté: Artritida*, bolesti zad*, svalové křeče

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: Zvýšení kreatininu v krvi

Méně časté: Hematurie*, renální tubulární nekróza*, uretrální striktura

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Méně časté: Impotence*

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: Astenie, únava, periferní edém, pyrexie

Méně časté: Chřipce podobné onemocnění, otoky dolních končetin*, bolestivost, ztuhlost*, žízeň*, slabost*

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Méně časté: Zhmožděnin*

*příhoda byla hlášena pouze u jednoho pacienta z 372.

Poznámka: Pacienti po transplantaci ledvin byli léčeni denní dávkou přípravku Myfortic 1440 mg po dobu jednoho roku. Profil výskytu nežádoucích účinků byl podobný u *de novo* transplantovaných pacientů jako pacientů na udržovací léčbě, ačkoli tendence incidence výskytu byla nižší u pacientů na udržovací terapii.

Nežádoucí účinky z postmarketingového sledování:

Poruchy krve a lymfatického systému: agranulocytóza

Poruchy imunitního systému: hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe)

Poruchy kůže a podkožní tkáně: vyrážka

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: Akutní zánětlivý syndrom spojený s inhibitory de novo syntézy purinů s četností méně časté byl popsán v době po uvedení přípravku na trh jako paradoxní prozánětlivá reakce spojená s mofetil-mykofenolátem a kyselinou mykofenolovou, charakterizovaná horečkou, artralgií, artritidou, bolestí svalů a zvýšenými zánětlivými markery. Případy z literatury ukázaly rychlé zlepšení po ukončení léčby.

Následující nežádoucí účinky jsou vlastností derivátů MPA:

Infekce a infestace:

Závažné, někdy život ohrožující infekce, včetně meningitidy, infekční endokarditidy, tuberkulózy a atypických mykobakteriálních infekcí. U pacientů léčených imunosupresivou, včetně přípravku Myfortic, byly hlášeny případy s BK virem spojené neuropatie a případy s JC virem spojené s progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (viz bod 4.4).

Poruchy krve a lymfatického systému:

Neutropenie, pancytopenie.

Případy čisté aplazie červených krvinek (PRCA) byly hlášeny u pacientů, kteří byli léčení deriváty MPA (viz bod 4.4).

Poruchy imunitního systému:

U pacientů užívajících Myfortic v kombinaci s jinými imunosupresivou byla hlášena hypogamaglobulinémie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

U pacientů užívajících Myfortic v kombinaci s jinými imunosupresivou byly hlášeny ojedinělé případy intersticiálního plicního onemocnění. V kombinaci s jinými imunosupresivou byly rovněž hlášeny případy bronchiektázie.

Ojedinělé případy abnormální morfologie neutrofilů, včetně získané Pelger-Huetovy anomálie byly pozorovány u pacientů léčených deriváty MPA. Tyto změny nejsou spojené s narušenou funkcí neutrofilů. Tyto změny mohou připomínat „posun doleva“ v dozrávání neutrofilů při hematologických vyšetřeních, které mohou být mylně interpretovány jako příznak infekce u pacientů s imunosupresí, kterým byl podán Myfortic.

Gastrointestinální poruchy:

Kolitida, CMV gastritida, perforace střev, žaludeční a duodenální vředy.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím:

Byly hlášeny případy spontánních potratů u pacientek vystavených mykofenolátu, především v prvním trimestru (viz bod 4.6).

Kongenitální poruchy:

Po uvedení přípravku na trh byly pozorovány vrozené malformace u dětí žen vystavených mykofenolátu v kombinaci s dalšími imunosupresivou (viz bod 4.6).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny zprávy o záměrném nebo náhodném předávkování přípravkem Myfortic, zatímco ne u všech pacientů byly zaznamenány související nežádoucí účinky.

V těch případech, kdy předávkování byla hlášena jako nežádoucí účinky, spadají tyto příhody do známého bezpečnostního profilu třídy (zejména krevní dyskrázie, sepse...) (viz body 4.4 a 4.8).

Ačkoli je možné k odstranění neaktivního metabolitu MPAG použít dialýzy, nedá se očekávat, že je možné odstranit klinicky významné množství aktivního podílu MPA. Je to především proto, že se MPA silně váže na proteiny plazmy, z 97 %. Vzhledem k enterohepatální cirkulaci může být celkové působení MPA sníženo podáním sekvestrantů žlučových kyselin, jako je např. cholestyramin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, ATC kód: L04AA06

MPA je silný selektivní nekompetitivní reverzibilní inhibitor inosin monofosfát dehydrogenázy, který inhibuje *de novo* syntézu guanosinových nukleotidů, které tak nemohou být v dostatečné míře inkorporovány do molekuly DNA. Protože proliferace T- a B-lymfocytů je kriticky závislá na *de novo* syntéze purinů, zatímco jiné buňky mohou využít tzv. záchrannou cestu syntézy purinových nukleosidů, má MPA silnější cytostatický účinek (silněji inhibuje proliferaci) na lymfocyty než na jiné buňky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je mykofenolát sodný intenzivně absorbován ze zažívacího traktu. Při aplikaci potahovaných, enterosolventních tablet bylo maximální koncentrace MPA (t_{max}) dosaženo za 1,5 až 2 hodiny po podání. Přibližně 10 % všech ranních farmakokinetických profilů vykazovalo opožděné dosažení t_{max} , někdy až o několik hodin, bez jakéhokoli očekávaného dopadu na 24 hodinovou/denní expozici MPA.

U stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin, u kterých byla imunosuprese vyvolána cyklosporinem, byla absorpce MPA ze zažívacího traktu 93 % a celková biologická dostupnost byla 72 %. Farmakokinetika přípravku Myfortic je závislá na dávce a ve studovaném rozmezí dávek 180 až 2160 mg byla lineární.

Při srovnání aplikace přípravku Myfortic, jednorázová dávka 720 mg nalačno a po podání jídla s vysokým obsahem tuku (55 g tuku, 1000 kalorií) nebyl zjištěn vliv na systémové působení MPA (AUC), které nejvíce odpovídá farmakokinetickému parametru účinnosti. Byl však zaznamenán pokles maximální koncentrace (C_{max}) MPA o 33 %. Navíc byly t_{lag} a t_{max} opožděny v průměru o 3 až 5 hodin, u několika pacientů byl $t_{max} > 15$ hodin. Vliv potravy na Myfortic může mít za následek vzájemné překrývání absorpce z jednotlivých dávek. Tento efekt nebyl klinicky významný.

Distribuce

Distribuční objem byl při rovnovážném stavu pro MPA 50 litrů. Kyselina mykofenolová i její glukuronid se silně váží na proteiny plazmy, z 97 % a z 82 %. Pokud klesne počet vazebných proteinových míst, může koncentrace volné MPA stoupnout (uremie, jaterní selhání, hypoalbuminémie, současné užívání léků s vysokou vazebnou schopností na proteiny). U pacientů tak může stoupnout riziko výskytu nežádoucích účinků.

Biotransformace

MPA se metabolizuje především enzymem glukuronid transferázou na fenolický glukuronid MPA, glukuronid kyseliny mykofenolové (MPAG). MPAG je převládajícím metabolitem MPA a je biologicky neaktivní. U stabilizovaných pacientů po transplantaci ledvin, u kterých je imunosuprese

vyvolaná cyklosporinem pro mikroemulzi, je přibližně 28 % perorální dávky přípravku Myfortic metabolizováno na MPAG presystémovým metabolismem. Poločas vylučování MPAG je delší než MPA a je přibližně 16 hodin. Jeho clearance je 0,45 l/hod.

Eliminace

Poločas vylučování MPA je 12 hodin a clearance je 8,6 l/hod. V nezměněné formě je močí vyloučeno zanedbatelné množství MPA (<1 %). Většina MPA je vyloučena sice močí, ale ve formě MPAG. U MPAG, který je vylučován žlučí do střev, dochází k dekonjugaci střevní flórou a MPA, která touto cestou vzniká, může být znovu absorbována. Přibližně za 6 až 8 hodin po podání přípravku Myfortic je možné naměřit druhý vrchol koncentrace MPA v plazmě, ke kterému dochází reabsorpcí dekonjugované MPA. Existuje vysoká variabilita údolních hladin MPA v závislosti na MPA přípravcích a vysoké ranní údolní hladiny ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) byly zjištěny u přibližně 2 % pacientů, kterým byl podáván Myfortic. Nicméně, napříč studiemi vykazovala AUC v rovnovážném stavu (0-12 h), která je ukazatelem celkové expozice, menší variabilitu než variabilita C_{min} .

Farmakokinetika u pacientů po transplantaci ledvin s imunosupresí vyvolanou cyklosporinem

V tabulce 2 jsou uvedeny průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů pro MPA po podání přípravku Myfortic. V časném období po transplantaci byly průměrné hodnoty MPA AUC a MPA C_{max} přibližně poloviční, než ty, které byly naměřeny za 6 měsíců po transplantaci.

Tabulka 2

Průměrné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrů pro MPA po perorálním podání přípravku Myfortic pacientům po transplantaci ledvin s imunosupresí vyvolanou cyklosporinem

Dospělí chronické opakované podání 720 mg 2x denně (Studie ERLB 301) N = 48	Dávka	t_{max} * (hod)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \times \text{hod/ml}$)
14 dnů po transplantaci	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 měsíce po transplantaci	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 měsíců po transplantaci	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Dospělí Chronické opakované podání 720 mg 2x denně, 18 měsíců po transplantaci (Studie ERLB 302) N = 18	Dávka	t_{max} * (hod)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \times \text{hod/ml}$)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Děti Jednorázové podání 450 mg/m ² (Studie ERL 0106) N=16	Dávka	t_{max} * (hod)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \times \text{hod/ml}$)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

*průměrná hodnota

Porucha funkce ledvin

V rozmezí normálních až chybějících funkcí ledvin nebyla farmakokinetika MPA výrazně změněna, avšak expozice MPAG stoupá s poklesem funkce ledvin; při anurii byla expozice MPAG přibližně 8krát vyšší. Clearance MPA ani MPAG nebyla ovlivněna hemodialýzou. Při selhání ledvin může být hladina volné MPA významně zvýšena. Tento stav může být způsoben poklesem vazebných míst pro MPA na proteinech plazmy vyvolaným vysokou koncentrací urey v krvi.

Porucha funkce jater

U dobrovolníků s alkoholickou cirhózou jater nebyl glukuronizační proces MPA v játrech s postižením jaterního parenchymu téměř ovlivněn. Ovlivnění těchto procesů v játrech je pravděpodobně závislé na charakteru jaterního postižení. Pokud je však především postižen biliární systém, jako je primární biliární cirhóza, může být efekt odlišný.

Pediatrická populace a dospívající

O užití přípravku Myfortic u dětí a dospívajících je jen omezené množství údajů. V tabulce 2 jsou uvedeny průměrné hodnoty farmakokinetiky MPA u stabilizovaných dětských pacientů (5–16 let) po transplantaci ledvin, u kterých byla imunosuprese vyvolána cyklosporinem. Průměrná hodnota AUC pro MPA byla u dětí po dávce 450 mg/m² podobná hodnotě naměřené u dospělých po dávkách 720 mg přípravku Myfortic. Průměrná clearance MPA byla přibližně 6,7 l/hod/m².

Pohlaví

Ve farmakokinetice přípravku Myfortic není signifikantní rozdíl mezi muži a ženami.

Starší pacienti

U starších pacientů nebyla farmakokinetika přípravku Myfortic cíleně studována. Expozice MPA nebyla, v závislosti na věku, klinicky významně odlišná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích, provedených u potkanů a myší s mykofenolátem sodným po opakovaném podávání, byl primárně postižen hematopoetický a lymfatický systém. Aplastická, regenerativní anemie vzniklá u hlodavců vystavených účinku MPA byla identifikována jako na dávce závislá toxicita. Hodnocení myelogramů ukázalo výrazný pokles v erytroidních buňkách (polychromatické erythroblasty a normoblasty) a zvětšení sleziny a zvýšení extramedulární krvetvorby v závislosti na dávce. Tyto účinky se vyskytly při systémových koncentracích, které jsou ekvivalentní nebo nižší, než jsou doporučené klinické koncentrace pacientům po transplantaci ledvin pro dávkování přípravku Myfortic, 1,44 g/den.

Gastrointestinální účinky byly sledovány u psů při systémové expozici, která odpovídala nebo byla nižší, než klinická expozice při doporučeném dávkování.

Neklinický profil toxicity kyseliny mykofenolové (jako sodné soli) se zdá být konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů v klinických studiích, které nyní poskytují z hlediska sledování bezpečnosti přípravku relevantnější údaje pro humánní populaci (viz bod 4.8).

Při třech stanoveních genotoxicity (testy *in vitro* myší lymfom/thymidin kinázy, mikronukleolárním testem u V79 buněk křečička čínského a v stanoveních na myších mikronukleolech *in vivo*) bylo pozorováno, že mykofenolová kyselina může působit chromozomální aberace. Tyto účinky mohou souviset s farmakodynamickým mechanismem účinku, tj. inhibicí syntézy nukleotidů v senzitivních buňkách. Jinými testy používanými pro detekci genové mutace nebylo genotoxické působení prokázáno.

Kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) nebyla shledána tumorigenní ani u potkanů ani u myší. Nejvyšší dávky podávané zvířatům při studiu karcinogenity byly přibližně 0,6 až 5 násobek systémové expozice (AUC nebo C_{max}), pozorované u pacientů po transplantaci při doporučené klinické dávce 1,44 g/den.

Kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) neměla vliv na fertilitu samců ani samic potkanů v dávkách, které byly obvykle toxické nebo embryotoxické.

Ve studiích teratologie, které byly provedeny s kyselinou mykofenolovou (jako sodnou solí) u potkanů v dávce tak nízké, jako je 1 mg/kg, byly u mláďat nalezeny malformace včetně anoftalmie, umbilikální a encefalické hernie. Tato dávka reprezentuje 0,05 násobek klinické expozice při dávce 1,44 g/den přípravku Myfortic (viz bod 4.6).

Ve studii zkoumající prenatální a postnatální vývoj potkanů způsobovala kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) zpoždění vývoje (abnormální pupilární reflex u samic a prepuciální separaci u samců) v nejvyšší dávce 3 mg/kg, která také indukovala vznik malformací.

Kyselina mykofenolová (jako sodná sůl) vykazovala fototoxický potenciál v *in vitro* 3T3 NRU fototoxickém testu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro

Kukuřičný škrob

Povidon

Krospovidon

Laktóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Ftalát hypromelózy

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Indigokarmín (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny v polyamidovém/Al/PVC/Al blistru po 10 tabletách v blistru ve velikosti balení 20, 50, 100, 120 nebo 250 tablet ve skládačce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tablety Myfortic se polykají celé, nerozkousané, aby zůstala neporušená enterosolventní vrstva (viz bod 4.2).

Mykofenolová kyselina prokázala teratogenní účinky (viz bod 4.6). V případě nutnosti drcení tablet přípravku Myfortic se vyvarujte vdechnutí prášku nebo přímému kontaktu s kůží nebo sliznicemi.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/111/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. dubna 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 13. července 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 4. 2026