

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MYFORTIC 360 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conține 360 mg acid micofenolic (sub formă de micofenolat de sodiu).

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză anhidră: 90 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate gastrorezistente

Comprimate filmate ovale, de culoare portocaliu deschis și imprimare (debosate) cu "CT" pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Myfortic este indicat, în asociere cu ciclosporina și corticosteroizii, în profilaxia rejektului acut de grefă la pacienții adulți ce primesc transplant renal alogenic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Grupe generale de pacienți

Tratamentul cu Myfortic trebuie inițiat și menținut de către specialiști calificați în mod corespunzător în transplanturi.

Doza recomandată este de 720 mg, administrată de două ori pe zi (doza zilnică 1440 mg). Această doză de Myfortic corespunde, din punct de vedere al conținutului în acid micofenolic (AMF), cu 1 g micofenolat mofetil administrat de două ori pe zi (doza zilnică 2 g).

Pentru informații suplimentare privind corespondența dozelor terapeutice de micofenolat sodic și micofenolat mofetil, vezi pct. 4.4. și pct. 5.2.

Pentru pacienții *de novo*, tratamentul cu Myfortic trebuie început în primele 72 de ore după transplant.

Myfortic poate fi administrat cu sau fără mâncare. Pacienții pot selecta oricare variantă, dar trebuie să respecte opțiunea selectată (vezi 5.2.).

Mod de administrare

Din cauza efectelor teratogene ale micofenolatului, trebuie menținută integritatea filmului enteric și comprimatele de Myfortic nu trebuie zdrobite. În cazul în care este necesară zdrobirea comprimatelor, trebuie evitate inhalarea pulberii sau contactul direct al acesteia cu pielea și mucoasele. Dacă are loc un astfel de contact, se va spăla bine pielea cu apă și săpun; se vor clăti ochii cu apă curată.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile suficiente date pentru a susține eficacitatea și siguranța produsului Myfortic la copii și adolescenți. Datele de farmacocinetică disponibile sunt limitate, în cazul pacienților pediatrici cu transplant renal.

Vârstnici

Doza recomandată la pacienții în vârstă este de 720 mg, de două ori pe zi.

Insuficiență renală

La pacienții la care funcția renală a grefei este întârziată post-operator, nu sunt necesare ajustări ale dozelor (vezi pct. 5.2.).

Pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) trebuie atent monitorizați și doza zilnică de Myfortic nu trebuie să depășească 1440 mg.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul pacienților cu transplant renal și insuficiență hepatică severă.

Tratamentul în timpul perioadelor de rejet

Rejetul transplantului renal nu conduce la modificări farmacocinetice ale acidului micofenolic; nu este necesară modificarea dozelor sau întreruperea tratamentului cu Myfortic.

4.3 Contraindicații

Myfortic nu trebuie administrat la pacienții cu hipersensibilitate la micofenolat sodic, acid micofenolic sau micofenolat mofetil sau la oricare din excipienți (vezi pct. 6.1.).

Myfortic nu trebuie administrat femeilor care alăptează și femeilor aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive efective. Tratamentul nu trebuie început în absența unui test de sarcină care să excludă utilizarea neintenționată a medicamentului în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Myfortic nu trebuie utilizat în timpul sarcinii dacă nu există tratament alternativ adecvat pentru prevenirea rejetului de transplant (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Malignități

Pacienții care primesc regimuri imunosupresive ce implică combinații de medicamente, inclusiv Myfortic, prezintă risc crescut de dezvoltare a limfoamelor sau a altor malignități, în special ale pielii (vezi pct. 4.8.). Riscul pare a fi asociat cu intensitatea și durata imunosupresiei mai mult decât cu utilizarea unui agent specific. Ca sfat general, pentru a reduce riscul cancerului de piele, trebuie să fie limitată expunerea la lumina solară și UV prin purtarea de haine protectoare și utilizarea unui filtru de protecție solară cu un factor de protecție ridicat.

Infecții

Pacienții ce primesc tratament cu Myfortic trebuie instruiți să raporteze imediat orice semn de infecție, echimoze neașteptate, sângerări sau orice altă manifestare a depresiei măduvei osoase. Supresia marcată a sistemului imunitar crește susceptibilitatea la infecții incluzând infecții oportuniste, infecții fatale și septicemie (vezi pct.4.8.).

Pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv Myfortic, au un risc crescut pentru infecții cu germeni oportuniști (bacteriene, fungice, virale și cu protozoare), infecții cu risc vital și sepsis (vezi secțiunea 4.8). Printre infecțiile cu germeni oportuniști se numără nefropatia asociată virusului BK și leucoencefalopatia multifocală progresivă asociată virusului JC (LMP). Aceste infecții sunt frecvent asociate cu imunosupresia totală și pot conduce la situații grave sau chiar fatale, pe care medicul trebuie să le ia în considerare în diagnosticul diferențial la pacienții imunosupresați cu simptome ale deteriorării funcției renale sau neurologice.

Au fost raportate hipogamaglobulinemie în asociere cu infecții recurente la pacienții cărora li s-a administrat Myfortic în combinație cu alte imunosupresoare. În unele cazuri, trecerea de la derivatele AMF la un imunosupresor alternativ a dus la normalizarea nivelurilor plasmatice ale IgG. Pacienților cărora li se administrează Myfortic care dezvoltă infecții recurente trebuie să li se măsoare valorile imunoglobulinelor plasmatice. În cazurile de hipogamaglobulinemie susținută, relevantă din punct de vedere clinic, trebuie avute în vedere măsuri adecvate, luând în calcul efectele citostatice pe care acidul micofenolic le are asupra limfocitelor T și B.

A fost raportată bronșiectazie la pacienții cărora li s-a administrat Myfortic în combinație cu alte imunosupresoare. În unele dintre aceste cazuri, trecerea de la derivatele AMF la un imunosupresor alternativ a dus la ameliorarea simptomelor respiratorii. Se recomandă ca pacienții care dezvoltă simptome pulmonare persistente, cum sunt tusea și dispnea, să fie investigate pentru a se identifica orice dovezi de boală pulmonară interstițială existentă.

Reactivarea hepatitei B (HBV) sau hepatitei C (HCV) a fost raportată la pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv derivate ale acidului micofenolic (AMF), Myfortic și MMF. Se recomandă monitorizarea pacienților infectați pentru a se identifica semne clinice și de laborator ale infectării cu HBV sau HCV.

Discrazii sanguine Pacienții ce primesc Myfortic trebuie monitorizați pentru a nu apărea discrazii sangvine (de exemplu neutropenie sau anemie – vezi pct. 4.8), ce poate fi asociată cu acid micofenolic (AMF), medicația simultană, infecții virale sau anumite combinații ale acestor cauze. Pacienților cărora li se administrează Myfortic trebuie să li se efectueze o numărare a elementelor sanguine săptămânal în prima lună, bilunar în a doua și a treia lună de tratament și apoi lunar până la sfârșitul primului an de tratament. Dacă apar discrazii sangvine (de exemplu neutropenie numărul absolut al neutrofilelor $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ sau anemie) poate fi necesară întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu Myfortic.

Au fost raportate cazuri de aplazie pură de celule roșii (APCR) la pacienții tratați cu derivați de AMF în combinație cu alți agenți imunosupresori (vezi pct. 4.8). . Mecanismul APCR induse de derivații AMF este necunoscut; contribuția altor imunosupresoare și combinarea lor într-un regim de imunosupresie este, de asemenea, necunoscută. Totuși, derivații AMF pot conduce la discrazii sangvine (vezi mai sus). În unele cazuri, s-a descoperit că APCR este reversibilă la reducerea dozei sau la întreruperea tratamentului cu derivați AMF. Totuși, la pacienții cu transplant, imunosupresia redusă poate periclita organul transplantat. Trecerea la tratamentul cu Myfortic trebuie realizată numai cu supravegherea pacienților cu transplant pentru reducerea la minimum a riscului de rejet.

Vaccinări

Pacienții trebuie sfătuiți că vaccinările pot fi mai puțin eficiente și utilizarea vaccinurilor cu germeni vii atenuați trebuie evitată în timpul tratamentului cu AMF. Vaccinarea contra gripei poate fi utilă. Medicii trebuie să se supună îndrumărilor naționale privind vaccinarea antigripală.

Tulburări gastrointestinale

Myfortic trebuie administrat cu precauție la pacienții cu afecțiuni digestive active, grave, deoarece derivații AMF au fost asociați cu un risc crescut al incidenței reacțiilor adverse la nivelul tractului digestiv, incluzând cazuri izolate de ulceratii, hemoragii și perforări ale acestuia.

Combinația cu alte medicamente

Se recomandă ca Myfortic să nu se administreze concomitent cu azatioprina, deoarece nu a fost evaluată administrarea concomitentă a acestor medicamente.

Micofenolatul sodic și micofenolatul mofetil nu trebuie schimbate sau înlocuite la întâmplare deoarece profilele farmacocinetice sunt diferite.

Myfortic a fost administrat în asociere cu corticosteroizi și ciclosporină.

Există o experiență limitată privind utilizarea concomitentă cu terapii inductive precum globulina anti-T-limfocitară sau basiliximab. Nu au fost studiate eficacitatea și siguranța utilizării Myfortic cu alți agenți imunosupresivi (precum tacrolimus).

Myfortic conține lactoză și pacienții cu probleme ereditare rare, precum intoleranța la galactoză, deficitul de lactoză Lapp sau malabsorbția glucozei-galactozei nu ar trebui să utilizeze acest medicament.

Administrarea concomitentă a Myfortic cu medicamentele care interferează circuitul enterohepatic, de exemplu colestiramina sau cărbunele activat, poate conduce la reducerea eficacității și expunere sistemică la AMF sub-terapeutică.

Pacienți cu deficiențe ereditare rare ale hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGPRT)

Myfortic este un inhibitor al IMPDH (inozin monofosfat dehidrogenaza). De aceea, trebuie evitată administrarea la pacienții cu deficiențe ereditare rare ale hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGPRT) precum sindroamele Lesch-Nyhan și Kelley-Seegmill.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Administrarea Myfortic în timpul sarcinii este asociată cu un risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale. Tratamentul cu Myfortic nu trebuie inițiat înainte de obținerea unui test negativ de sarcină (vezi pct. 4.6.).

Myfortic nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Efecte teratogene

Micofenolatul este o substanță teratogenă potentă pentru om. După expunerea la micofenolat mofetil în timpul sarcinii, au fost observate avort spontan (cu o incidență de 45-49%) și malformații congenitale (incidență estimată de 23-27%). Prin urmare, Myfortic este contraindicat în timpul sarcinii dacă nu există tratamente alternative adecvate pentru a preveni rejețul de transplant. Pacientele și pacienții cu potențial fertil trebuie să fie informați cu privire la riscuri și trebuie să respecte recomandările de la pct. 4.6. (de exemplu, metode contraceptive, teste de sarcină) înainte, în timpul și după tratamentul cu Myfortic. Medicii trebuie să se asigure că femeile și bărbații care iau micofenolat înțeleg riscul asociat nou-născutului, necesitatea utilizării unor metode contraceptive eficiente și necesitatea consultării imediate a medicului dacă există posibilitatea apariției sarcinii.

Contracepție (vezi pct. 4.6)

Din cauza potențialului genotoxic și teratogen al Myfortic, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze simultan două metode contraceptive eficiente înainte de începerea terapiei cu Myfortic, în timpul tratamentului și șase săptămâni de la suspendarea tratamentului, dacă nu se recurge la abținerea ca metodă de contracepție.

Bărbații activi din punct de vedere sexual trebuie să utilizeze prezervative pe durata tratamentului și timp de cel puțin 90 zile de la suspendarea tratamentului. Prezervativele trebuie utilizate atât de bărbații cu potențial fertil, cât și de cei cu vasectomie din cauza faptului că riscurile asociate cu transferul de lichid seminal se aplică și bărbaților cărora li s-a efectuat vasectomie. În plus, se recomandă ca partenerii pacienților tratați cu Myfortic să utilizeze contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 90 zile de la ultima doză de Myfortic.

Materiale educaționale

Pentru a susține pacienții în evitarea expunerii fetale la micofenolat și pentru a furniza informații importante suplimentare de siguranță, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza materiale educaționale profesioniștilor din domeniul sănătății. Materialele educaționale vor sublinia avertizările privind teratogenitatea micofenolatului și vor furniza recomandări privind contracepția înainte de începerea tratamentului și recomandări privind necesitatea efectuării testelor de sarcină. Trebuie puse la dispoziția pacientului informații complete privind riscul teratogen. Medicul trebuie să recomande măsuri de prevenire a apariției sarcinii femeilor cu potențial fetal și, după caz, pacienților de sex bărbătesc.

Precauții suplimentare

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului sau timp de cel puțin 6 săptămâni după întreruperea administrării micofenolatului. Bărbații nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului sau timp de 90 zile de la întreruperea administrării micofenolatului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni observate de luat în considerare

Au fost raportate următoarele interacțiuni între AMF și alte produse medicamentoase.

Aciclovir și ganciclovir

Nu a fost studiat potențialul de mielosupresie la pacienții ce primesc atât Myfortic cât și aciclovir sau ganciclovir. Pot fi așteptate nivele crescute de acid micofenolic glucuronidat (AMFG) și aciclovir/ganciclovir în cazul administrării concomitente de aciclovir/ganciclovir și Myfortic, posibil datorită competiției pentru căile de secreție tubulare. Este puțin probabil ca modificările în farmacocinetica AMFG să aibă relevanță clinică la pacienții cu funcție renală normală. În cazul insuficienței renale există posibilitatea creșterii concentrațiilor plasmatice ale AMFG și aciclovir/ganciclovir; dozele recomandate de aciclovir/ganciclovir trebuie urmărite atent și pacienții atent monitorizați.

Agenti gastro-protectori

Antiacide ce conțin hidroxizi de magneziu și aluminiu

ASC și C_{max} pentru AMF au scăzut cu aproximativ 37% și respectiv 25%, în cazul administrării concomitent cu Myfortic a unei doze unice de antiacide ce conțin magneziu/aluminiu. Antiacidele ce conțin magneziu/aluminiu pot fi utilizate *intermitent* pentru tratamentul dispepsiei ocazionale. Totuși, utilizarea zilnică, cronică, a antiacidelor ce conțin magneziu/aluminiu cu Myfortic nu este recomandată datorită posibilității de scădere a expunerii la acid micofenolic și reducerea eficacității.

Inhibitori ai pompei de protoni

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă de MMF 1000 mg și pantoprazol 40 mg, de două ori pe zi, a condus la o reducere cu 27% a ASC aferentă AMF și la o reducere cu 57% a C_{max} a AMF. Totuși, în cadrul aceluiași studiu, nu au fost observate modificări ale farmacocineticii AMF în urma administrării concomitente de Myfortic și pantoprazol.

Contraceptive orale

Studiile privind interacțiunile dintre MFM (micofenolat mofetil) și contraceptivele orale nu au indicat nicio interacțiune. Datorită profilului metabolic al AMF, nu este probabilă apariția interacțiunilor între Myfortic și contraceptivele orale.

Interacțiuni anticipate de luat în considerare

Colestiramina și medicamente ce leagă acizii biliari

Administrarea Myfortic concomitent cu medicamente sau alte terapii ce pot lega acizii biliari, de exemplu secheștranti ai acizilor biliari sau cărbune activat, necesită atenție deosebită, deoarece pot diminua expunerea la AMF și astfel eficacitatea Myfortic.

Ciclosporina

Farmacocinetica ciclosporinei nu a fost modificată de dozele de Myfortic administrate regulat, la pacienții stabili, cu transplant renal. Se cunoaște că ciclosporina, în timpul co-administrării cu micofenolat mofetil,

scade expunerea la AMF. În timpul co-administrației cu Myfortic, ciclosporina poate de asemenea să scadă concentrația AMF (cu aproximativ 20%, extrapolând datele pentru microfenolat mofetil), dar nu se cunoaște exact gradul de scădere deoarece această interacțiune nu a fost studiată. Totuși, conform studiilor de eficacitate efectuate în combinație cu ciclosporina, această interacțiune nu modifică modul de administrare recomandat pentru Myfortic. În cazul întreruperii temporare sau definitive a tratamentului cu ciclosporină, dozele de Myfortic trebuie re-evaluate în funcție de tratamentul imunosupresiv.

Tacrolimus

Într-un studiu cross-over pentru calcineurină la pacienți transplantați renal stabili, au fost măsurați parametrii farmacocinetici pentru Myfortic la starea de echilibru, atât în timpul tratamentului cu Neoral, cât și cu tacrolimus. ASC medie pentru AMF a fost cu 19% mai mare (90% II: -3,+47), iar ASC medie pentru AMFG a fost cu aproximativ 30% mai mică (90% IC: 16, 42), în timpul tratamentului cu tacrolimus comparativ cu Neoral. În plus variabilitatea intra-individuală în ceea ce privește ASC a AMF s-a dublat la trecerea de la tratamentul cu Neoral la cel cu tacrolimus. Clinicienii trebuie să rețină această creștere atât a ASC pentru AMF cât și a variabilității, iar ajustarea dozelor de Myfortic se va face în funcție de situația clinică. Se recomandă monitorizarea clinică atentă în cazul în care se are în vedere trecerea de la un inhibitor de calcineurină la altul.

Interacțiuni observate care nu recomandă administrarea concomitentă

Vaccinuri cu germeni vii atenuați

Vaccinurile cu germeni vii nu trebuie administrate pacienților cu răspuns imun deficitar. Răspunsul anticorpilor la alte vaccinuri poate fi scăzut.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Inițierea terapiei cu Myfortic să nu fie făcută înainte de obținerea unui test de sarcină negativ.

Contracepția la bărbați și femei

Din cauza potențialului genotoxic și teratogen, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze simultan două metode contraceptive eficiente înainte de începerea terapiei cu Myfortic, în timpul tratamentului și șase săptămâni de la suspendarea tratamentului, dacă nu se recurge la abținerea ca metodă de contracepție.

Bărbații activi din punct de vedere sexual trebuie să utilizeze prezervative pe durata tratamentului și timp de 13 săptămâni de la ultima doză de Myfortic. Prezervativele trebuie utilizate atât de bărbații cu potențial fertil, cât și de cei cu vasectomie din cauza faptului că riscurile asociate cu transferul de lichid seminal se aplică și bărbaților cărora li s-a efectuat vasectomie. În plus, se recomandă ca partenerii acestora să utilizeze contraceptive eficiente pe durata tratamentului și timp de 13 săptămâni de la ultima doză de Myfortic.

Sarcina

Administrarea Myfortic este contraindicată în timpul sarcinii dacă nu există tratament alternativ adecvat.

Pacientele și pacienții cu potențial fertil trebuie să fie informați cu privire la riscul crescut de apariție a avortului și malformațiilor congenitale, la începutul tratamentului, și trebuie consiliați cu privire la prevenția apariției sarcinii și planificare familială.

Înainte de a începe tratamentul cu Myfortic, femeile cu potențial fertil trebuie să facă un test de sarcină pentru a exclude expunerea neintenționată a embrionului la micofenolat. Se recomandă efectuarea a două teste de sarcină, sânge și urină, cu o sensibilitate de minimum 25 mUI/ml; al doilea test trebuie efectuat la 8 – 10 zile de la primul test și înainte de a începe administrarea Myfortic. Testele de sarcină trebuie repetate după cum este necesar din punct de vedere clinic (de exemplu, orice întrerupere în utilizarea metodelor contraceptive trebuie raportată). Rezultatele tuturor testelor de sarcină trebuie discutate cu pacientul. Pacienții trebuie instruiți să discute cu medicul lor imediat dacă apare sarcina.

Administrarea Myfortic este asociată cu un risc crescut de pierdere a sarcinii, inclusiv avort spontan, și de apariție a malformațiilor congenitale. Deși nu există studii adecvate și bine controlate cu Myfortic la femeile însărcinate, pe baza datelor din US National Transplant Pregnancy Registry (NTPR), utilizarea micofenolatului mofetil în combinație cu alte imunosupresoare în timpul sarcinii a fost asociată cu o rată crescută de 22% (patru cazuri la 18 nou-născuți vii cu expunere) a malformațiilor congenitale, în comparație cu o rată de 4-5% pentru malformații observate la pacienții cu transplant din baza de date NTPR.

Malformațiile congenitale care au fost raportate la administrarea de micofenolat mofetil includ anomalii ale urechii externe și alte anomalii faciale, inclusiv buză și palat despicat, hernie diafragmatică congenitală, anomalii ale membrelor, inimii, esofagului și rinichilor. S-a raportat, de asemenea, că utilizarea micofenolatului mofetil în timpul sarcinii a fost asociată cu riscul crescut al avortului spontan. Având în vedere că MMF este convertit în AMF după administrarea orală sau intravenoasă, riscurile de mai sus trebuie luate în considerare și pentru Myfortic. Potențialul teratogen al AMF a fost observat la studiile la animale (vezi pct. 5.3).

De asemenea, au fost raportate avorturi spontane la 45 până la 49% dintre femeile gravide expuse la micofenolat mofetil, comparativ cu un procent raportat între 12 și 33% dintre pacienții cu transplant de organ, tratați cu imunosupresoare, altele decât micofenolat mofetil. Pe baza raportărilor din literatura de specialitate, malformațiile au apărut la 23 până la 27% dintre copiii născuți vii ai femeilor expuse la micofenolat mofetil în timpul sarcinii (comparativ cu 2 până la 3% dintre copiii născuți vii ai populației generale și aproximativ 4 până la 5% dintre copiii născuți vii ai persoanelor cu transplant de organ, tratate cu imunosupresoare, altele decât micofenolat mofetil).

În experiența de după punerea pe piață, au fost raportate malformații congenitale, inclusiv raportări de malformații multiple, la copiii pacienților expuși la micofenolat mofetil în combinație cu alte imunosupresoare administrate în timpul sarcinii. Următoarele malformații au fost cel mai frecvent raportate:

- anomalii ale urechii (de exemplu, ureche externă/medie formată anormal sau absentă), atrezia canalului auditiv extern;
- boală cardiacă congenitală, cum sunt defecte septale atriale și ventriculare;
- malformații faciale, cum sunt buză despică, palat despicat, micrognație și hipertelorism al orbitelor;
- anomalii oculare (de exemplu, coloboma);
- malformații ale degetelor (de exemplu, polidactilie, sindactilie);
- malformații traheo-esofagiene (de exemplu, atrezie esofagiană);
- malformații ale sistemului nervos, cum este spina bifida;
- anomalii renale.

Suplimentar, au existat raportări izolate ale următoarelor malformații:

- microftalmie;
- chist de plex coroid congenital;
- agenezia septului pelucidum;
- agenezia bulbilor olfactivi.

Utilizarea Myfortic nu este recomandată în timpul sarcinii și trebuie efectuată cu prudență în cazul în care nu este disponibil un tratament alternativ. Myfortic trebuie utilizat de către femeile însărcinate numai dacă beneficiul potențial depășește potențialul risc fetal.

Pacientele trebuie sfătuite să consulte medicul în momentul apariției unei sarcini.

Alăptarea

AMF se excretă în laptele șobolanilor femele. Nu se cunoaște dacă Myfortic se excretă în laptele uman. Myfortic nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Deoarece multe medicamente trec în laptele matern și din cauza potențialului apariției reacțiilor adverse grave la nou-născuții alăptați/sugari, trebuie să se stabilească dacă alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului și timp de 6 săptămâni de la întreruperea tratamentului sau dacă medicamentul nu trebuie utilizat, ținându-se cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Fertilitate

Nu este cazul.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Mecanismul de acțiune, profilul farmacodinamic și reacțiile adverse raportate indică faptul că apariția acestor efecte este puțin probabilă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Următoarele reacții adverse au fost observate pe durata studiilor clinice:

Malignități

Pacienții ce primesc tratament imunosupresiv ce implică combinații de medicamente, inclusiv AMF, prezintă risc crescut pentru dezvoltarea limfoamelor și a altor malignități, în special ale pielii (vezi pct. 4.4.). 1,3% din pacienții cărora li s-a administrat Myfortic, timp de până la un an, au dezvoltat maladii limfoproliferative sau limfoame. Au apărut carcinoame non-melanomice cutanate la 0,9% din pacienții *de novo* și 1,8% din pacienții cărora li s-a administrat Myfortic timp de până la un an; alte tipuri de malignități au apărut la 0,5 % din pacienții *de novo* și 0,6% dintre pacienții aflați în tratamentul de întreținere.

Infecții oportuniste

Toți pacienții cu transplant prezintă risc crescut pentru infecțiile oportuniste; riscul crește direct proporțional cu încărcătura imunosupresivă totală (vezi pct. 4.4.). Cele mai frecvente infecții oportuniste din studiile clinice controlate cu durata de un an, la pacienții *de novo*, cu transplant renal, ce primesc Myfortic împreună cu alte imunosupresoare au fost infecțiile cu citomegalovirus (CMV), candidoze și herpes simplex. Infecțiile cu citomegalovirus (CMV) (dovedite serologic, prezența viremiei sau a bolii manifeste) au fost raportate la 21,6% dintre pacienții cu transplant renal *de novo* și la 1,9% din pacienții aflați în tratamentul de întreținere.

Alte reacții adverse

Rezumatul reacțiilor adverse, sub formă de tabel, provenite din studii clinice

Tabelul 1 cuprinde reacțiile adverse posibil sau probabil asociate cu Myfortic, raportate în două studii multicentru de fază trei, randomizate, dublu orb: 1 pentru pacienții cu transplant de rinichi *de novo* și 1 pentru pacienții cu transplant de rinichi aflați în tratamentul de întreținere, cărora le-a fost administrată o doză de Myfortic de 1440 mg/zi împreună cu ciclosporină microemulsie și corticosteroizi, timp de 12 luni. A fost compilat conform claselor standard MedDRA.

Reacțiile adverse sunt prezentate conform următoarelor categorii:

Foarte frecvent	($\geq 1/10$)
Frecvent	($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Mai puțin frecvent	($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
Rar	($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
Foarte rar	($< 1/10\ 000$)

Tabelul 1 Reacții adverse probabil sau posibil legate de Myfortic, raportate în cadrul a două studii pivot, de fază III

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente Tahicardie, extrasistole ventriculare

Tulburări vasculare

Foarte frecvente Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
Frecvente Hipertensiune arterială agravată
Mai puțin frecvente Limfatocele**

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente
Frecvente
Mai puțin frecvente

Leucopenie
Anemie, trombocitopenie
Limfopenie*, neutropenie*, limfadenopatie*

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente
Mai puțin frecvente

Amețeli, cefalee
Tremor

Tulburări oculare

Mai puțin frecvente

Conjunctivită*, încheșoșarea vederii*

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente
Mai puțin frecvente

Tuse, dispnee, dispnee la efort
Boală pulmonară interstițială, inclusiv fibroză pulmonară fatală, boală pulmonară interstițială, congestie pulmonară*, respirație de tip astmatic*, edem pulmonar*

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente
Frecvente

Mai puțin frecvente

Diaree
Distensie abdominală, durere abdominală, constipație, dispepsie, flatulență, gastrită, greață, vomă
Sensibilitate abdominală, hemoragie gastro-intestinală, eructație, halitoză*, ileus*, ulcerația buzelor*, esofagită*, subileus*, decolorarea limbii*, uscăciunea gurii*, reflux gastro-esofagian*, hiperplazie gingivală*, pancreatită, obstrucția canalului glandei salivare parotide, ulcer peptic*, peritonită*

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente
Mai puțin frecvente

Nivel crescut de creatinină
Hematurie*, necroză renală tubulară*, stricturi uretrale

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente

Impotență*

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente

Alopecie, acnee

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente
Mai puțin frecvente

Artralgie, astenie, mialgie
Artrită, dureri de spate*, crampe musculare

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente
Frecvente
Mai puțin frecvente

Hipocalcemie, hipokaliemie, hiperuricemie
Hiperkaliemie, hipomagneziemie
Anorexie, hiperlipidemie, diabet zaharat non insulino-dependent*, hipercolesterolemie*, hipofosfatemie

Infecții și infestări

Foarte frecvente
Frecvente
Mai puțin frecvente

Infecții virale, bacteriene și fungice
Infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie
Infectarea plăgii, septicemie*, osteomielită*

Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Mai puțin frecvente

Papilom cutanat, carcinom celular bazal*, sarcomul Kaposi*, maladii limfoproliferative*, carcinom celular solzos*

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente

Oboseală, edem periferic, pirexie

Mai puțin frecvente

Sindrom pseudogripal, edem al membrelor inferioare*, durere, rigiditate*, sete*, stare de slăbiciune*

Tulburări hepato-biliare

Frecvente

Rezultate anormale la testele funcției hepatice

Tulburări psihice

Frecvente

Mai puțin frecvente

Anxietate

Vise neobișnuite, percepție distorsionată*, insomnie*

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Mai puțin frecvente

Contuzii*

* reacție raportată numai la un singur pacient (din 372).

Notă: pacienții cu transplant renal au fost tratați cu 1440 mg Myfortic zilnic timp de un an. S-a observat un profil similar în cadrul populațiilor cu transplant *de novo* și a celor cu tratament de întreținere, deși incidența reacțiilor adverse a tins să fie mai scăzută la pacienții cu tratament de întreținere.

Probleme medicale în timpul sarcinii, lăuziei și nașterii:

Au fost raportate cazuri de avort spontan la pacientele expuse la micofenolat, în principal, în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

Malformații congenitale:

Au fost observate malformații congenitale în experiența de după punerea pe piață la copiii pacientelor expuse la micofenolat în asociere cu alte imunosupresoare (vezi pct. 4.6).

Reacții adverse după punere pe piață

Următoarele reacții adverse au fost derivate din experiența de după punerea pe piață a Myfortic prin intermediul raportărilor spontane și al cazurilor din literatura de specialitate. Deoarece aceste reacții sunt raportate voluntar de o populație de dimensiuni incerte, nu este posibilă estimarea exactă a frecvenței care este, prin urmare, clasificată drept necunoscută. Reacțiile adverse sunt enumerate conform MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: S-au identificat erupțiile cutanate ca reacție adversă apărută după studiile clinice post-aprobare, după supravegherea de după punerea pe piață și raportări spontane.

Adițional, sunt atribuite derivaților AMF ca efecte de grupă, următoarele reacții adverse:

Infecții și infestări : infecții grave, uneori amenințătoare de viață, ce includ meningite, endocardite infecțioase, tuberculoză și infecții cu micobacterii atipice.

Nefropatie asociată cu poliomavirus (NAPV) mai ales din cauza infectării cu virusul BK, precum și cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă asociate virusului JC, au fost raportate la pacienții tratați cu imunosupresoare, inclusiv Myfortic (vezi pct. 4.4)

Tulburări hematologice și limfatice: agranulocitoză, neutropenie, pancitopenie.

Au fost raportate cazuri de aplazie pură a celulelor roșii (APCR) la pacienți tratați cu AMF în combinație cu alte imunosupresoare (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastrointestinale: colite, gastrite cauzate de CMV, perforații intestinale, ulcere gastrice, ulcere duodenale.

Tulburări ale sistemului imunitar: Hipogamaglobulinemia a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat Myfortic în combinație cu alte imunosupresoare.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: A fost raportată bronșiectazie la administrarea în combinație cu alte imunosupresoare.

Vârstnici

Persoanele în vârstă pot prezenta în general un risc crescut al reacțiilor adverse datorită imunodepresiei. Pacienții vârstnici care primesc tratament imunosupresiv combinat nu au prezentat risc crescut de reacții adverse comparativ cu pacienții tineri în studiile clinice cu Myfortic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9. Supradozaj

Au existat unele raportări de supradozaj deliberat sau accidental cu Myfortic și nu toți pacienții au experimentat reacții adverse asociate.

În cazurile de supradozaj în care s-au raportat reacții adverse, reacțiile s-au încadrat în profilul cunoscut de siguranță al clasei. Ca urmare, o supradoză de Myfortic ar putea conduce la suprasupresia sistemului imunitar și poate crește susceptibilitatea la infecții, inclusiv infecții oportuniste, infecții fatale și septicemie. Dacă apar discraziile sanguine (de exemplu, neutropenie cu număr absolut de neutrofile $< 1,5 \times 10^3$ / micro L sau anaemie), poate fi necesar să se întrerupă sau să se înceteze administrarea Myfortic.

Deși dializa poate fi utilizată pentru a elimina metabolitul inactiv AMFG, nu se așteaptă îndepărtarea unei cantități semnificative din punct de vedere clinic a componentului activ AMF. Aceasta se datorează în mare parte legării foarte mari de proteinele plasmatiche a AMF (97%). Interferând circuitul enterohepatic al AMF, secheștrării acizilor biliari, precum colestiramina, pot reduce expunerea sistemică la AMF.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare.

Cod ATC: L04 AA06.

Mecanism de acțiune

AMF este un inhibitor puternic, selectiv, necompetitiv și reversibil al inozin monofostat dehidrogenazei, și astfel inhibă căile de sinteză *de novo* ale guanozin nucleotidelor, fără integrare în ADN. AMF prezintă efecte

citostatice mai mari asupra limfocitelor decât asupra altor celule, deoarece proliferarea limfocitelor T și B este critic dependentă de sinteza *de novo* a purinelor, în timp ce alte tipuri de celule pot utiliza căi de rezervă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

După administrare orală, micofenolatul de sodiu este absorbit în mod considerabil. Timpul de atingere a concentrației maxime (T_{max}) pentru AMF este de aproximativ 1,5-2 ore, în concordanță cu designul filmului enteric. Aproximativ 10% din profilele farmacocinetice de dimineață au prezentat o întârziere a T_{max} , uneori până la câteva ore, fără un impact probabil asupra expunerii la AMF pe 24 ore/zi.

La pacienții cu transplant renal stabil, cu imunosupresie prin administrare de ciclosporină, absorbția gastro-intestinală a AMF a fost de 93% și biodisponibilitatea absolută de 72%.

Farmacocinetica pentru Myfortic este dependentă de doză și liniară în intervalul de doze studiat de la 180 la 2160 mg.

Comparativ cu starea de post, administrarea unei singure doze de Myfortic de 720 mg împreună cu o masă bogată în grăsimi (55 g grăsime, 1000 calorii) nu a avut nici un efect asupra expunerii sistemice la AMF (ASC), care reprezintă parametrul farmacocinetic cel mai relevant asociat eficacității. Totuși s-a înregistrat o scădere de 33% a concentrației maxime a AMF (C_{max}). În plus, T_{lag} și T_{max} au avut o întârziere medie de 3-5 ore, unii pacienți prezentând $T_{max} > 15$ ore. Efectul alimentelor asupra Myfortic poate conduce la o absorbție suprapusă de la intervalul unei doze la următorul. Totuși, acest efect nu a fost semnificativ din punct de vedere clinic.

Distribuția

Volumul de distribuție în faza de echilibru a AMF este de 50 litri. Atât acidul micofenolic cât și acidul micofenolic glucuronidat (AMFG) se leagă puternic de proteine, 97% și respectiv 82%. Concentrația AMF liber poate crește în cazul scăderii situsurilor proteice de legare (uremie, insuficiență hepatică, hipoalbuminemie, utilizarea concomitentă a medicamentelor cu legare crescută de proteine). Acest lucru poate expune pacienții la un risc crescut al reacțiilor adverse asociate AMF.

Metabolizare

AMF este metabolizat în principal de către glucuronil transferază cu formarea glucuronidului fenolic al AMF, acidul micofenolic glucuronidat (AMFG). AMFG este metabolitul principal al AMF și nu prezintă activitate biologică. În cazul pacienților cu transplant renal stabil cu imunosupresie prin administrare de ciclosporină, aproximativ 28% din doza orală de Myfortic este transformată în AMFG prin metabolizare pre-sistemică. Timpul de înjumătățire pentru AMFG este mai mare decât al AMF, aproximativ 16 ore și clearance-ul este 0,45 l/oră.

Eliminare

Timpul de înjumătățire al AMF este de aproximativ 12 ore și clearance-ul este 8,6 l/oră.

Deși sunt prezente în urină cantități neglijabile de AMF (< 1,0%), cea mai mare parte a AMF este eliminată prin urină sub formă de AMFG. AMFG secretat de bilă poate fi deconjugat de flora intestinală. AMF rezultat din deconjugare poate fi apoi reabsorbit. La aproximativ 6-8 ore după administrarea de Myfortic poate fi determinat un al doilea pic al AMF, datorat reabsorbției AMF deconjugat.

Farmacocinetica în cazul pacienților cu transplant renal cu imunosupresie prin administrare de ciclosporină

În Tabelul 2 sunt prezentate mediile parametrilor farmacocinetici ai AMF după administrarea de Myfortic. În perioada precoce post transplant, media ASC și C_{max} pentru AMF a fost aproximativ jumătate din valorile determinate la șase luni după transplant.

Tabelul 2 Media (DS) parametrilor farmacocinetici pentru AMF după administrarea orală de Myfortic în cazul pacienților cu transplant renal cu imunosupresie prin administrare de ciclosporină

Adult	Doza	T_{max} * (ore)	C_{max} (μg/ml)	ASC 0-12
-------	------	-------------------	-------------------	----------

doze multiple, cronic 720 mg BID (Studiu ERLB 301) n=48				($\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$)
14 zile post-transplant	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 luni post-transplant	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 luni post-transplant	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Adult doze multiple, cronic 720 mg BID 18 luni post-transplant (Studiu ERLB 302) n=18	Doza	T_{max}* (ore)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	ASC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Copii 450 mg/m ² doză unică (Studiu ERL 0106) n=16	Doza	T_{max}* (ore)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	ASC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{oră/mL}$)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* valoare mediană

Insuficiență renală

Farmacocinetica AMF apare nemodificată în intervalul funcție renală normală – absentă. În contrast, expunerea la AMFG crește cu scăderea funcției renale; expunerea AMFG fiind de aproximativ 8 ori mai mare în momentul instalării anuriei. Clearance-ul penru AMF și AMFG au rămas nemodificate prin hemodializă. AMF liber poate de asemenea crește semnificativ la instalarea insuficienței renale. Aceasta se poate datora scăderii legării de proteinele plasmaticice a AMF în prezența concentrațiilor plasmaticice crescute de uree.

Insuficiența hepatică

La voluntarii cu ciroză alcoolică, procesele de glucuronidare hepatică a AMF au rămas relativ neafectate de afectarea parenchimului hepatic. Efectele afectării hepatice asupra acestui proces depind probabil de o anumită tulburare. Totuși, afectarea hepatică cu deteriorări predominant biliare, precum ciroză biliară primitivă, pot avea un rezultat diferit.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea la copii. Sunt disponibile date restrânse privind administrarea de Myfortic la copii și adolescenți. În Tabelul 2 sunt prezentate mediile (DS) parametrilor farmacocinetici pentru copii (cu vârsta cuprinsă între 5-16 ani) cu transplant renal stabil cu imunosupresie prin administrare de ciclosporină. Media ASC pentru AMF la o doză de 450 mg/m² a fost similară cu cea determinată la adulții ce au primit 720 mg Myfortic. Valoarea medie a clearance-ului aparent a AMF a fost de aproximativ 6,7 l/oră/m².

Sex

Nu există diferențe farmacocinetice, semnificative clinic, legate de sex pentru Myfortic.

Vârstnici

Nu a fost studiată în mod deosebit farmacocinetica pentru vârstnici. Expunerile AMF par să nu varieze semnificativ clinic în funcție de vârstă.

Etnic/rasă

După administrarea unei singure doze de 720 mg Myfortic la 18 subiecți sănătoși, japonezi și caucazieni, expunerea (AUC_{inf}) la AMF și AMFG a fost cu 15 și 22% mai redusă la subiecții japonezi comparativ cu subiecții caucazieni. Concentrațiile maxime (C_{max}) pentru AMFG au fost similare la cele două populații, cu toate acestea, subiecții japonezi au avut un C_{max} cu 9,6% mai mare pentru AMF. Aceste rezultate nu sugerează diferențe clinic relevante.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea și farmacologia la animale

Sistemele hematopoietice și limfatice au fost primele afectate în studiile de toxicitate conduse cu micofenolat sodic la șobolan și șoarece. Anemia aplastică, regenerativă, a fost identificată ca reprezentând toxicitate care limitează doza la rozătoarele expuse la AMF. Evaluarea mielogramelor a indicat o reducere pronunțată a celulelor eritroide (eritroblaști policromatici și normoblaști), o mărire dependentă de doză a splinei și o creștere a hematopoiezei extramedulare. Aceste efecte au apărut la concentrații sistemice de expunere echivalente sau mai mici decât expunerea clinică la doza recomandată de *Myfortic* de 1,44 g/zi pentru pacienții cu transplant renal. La câine, s-au observat tulburări gastro-intestinale la concentrații sistemice de expunere echivalente sau mai mici decât expunerea în cazul dozei recomandate. Profilul non-clinic al toxicității micofenolatului sodic pare să fie în concordanță cu efectele adverse observate în studiile clinice, ce asigură date de siguranță cu semnificație mai mare pentru populația de pacienți (vezi pct. 4.8.).

Trei determinări ale genotoxicității (determinarea *in vitro* a limfomului la șoarece, testul micronuclear pe celulele de hamster chinezesc V79 și testul micronuclear *in vivo* pe măduva osoasă de șoarece) au demonstrat o posibilitate a acidului micofenolic de a cauza aberații cromozomiale. Aceste efecte pot fi asociate modului de acțiune farmacodinamic, și anume inhibarea sintezei de nucleotide la celulele susceptibile. Alte teste de detectare a mutațiilor genetice *in vitro* nu au demonstrat activitate genotoxică.

Micofenolatul sodic nu a fost tumorigen la șobolan și șoarece. Cea mai mare doză testată în studiile de carcinogenitate la animal, au decurs la nivele de expunere sistemică (ASC sau C_{max}) de aproximativ 0,6 – 5 ori față de cele observate pentru doza recomandată de 1,44 g/zi la pacienții cu transplant renal.

Micofenolatul sodic nu a avut efect asupra fertilității la șoarecii masculi sau femele până la dozele la care s-a observat toxicitatea generală și embriotoxicitatea.

Într-un studiu cu micofenolat sodic realizat pentru determinarea teratogenității la șobolan, s-au observat la doze de 1 mg/kg malformații ale descendenților precum anoftalmia, exencefalie și hernia ombilicală. Expunerea sistemică la această doză reprezintă 0,05 din expunerea clinică la doza de 1,44 g/zi de *Myfortic* (vezi partea 4.6.). În cadrul unui studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, acidul micofenolic (sub formă de sare) a condus la întâzieri de dezvoltare (reflex pupilar anormal la female și separarea prepuțului la masculi) la administrarea celei mai mari doze de 3 mg/kg.

Studii clinice

Două studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, pivotale, au fost utilizate pentru aprobarea *Myfortic* (AMF) la adulți. Ambele studii au fost studii clinice de referință, cu tratament controlat, utilizând produsul comercializat Cellcept (MMF) pus pe piață, ca și comparator. Ambele studii au demonstrat eficacitate și siguranță comparabile cu cele pentru MMF. Primul studiu a inclus 423 pacienți adulți cu transplant renal de novo (ERLB301) și a demonstrat faptul că AMF a fost echivalentul MMF în privința eficacității și a avut un profil de siguranță comparabil. Al doilea studiu a fost efectuat la 322 pacienți cu transplant renal, aflați perioada de tratament de întreținere, (ERLB302) și a demonstrat că pacienții cu transplant renal cărora li s-a administrat tratament imunosupresiv de întreținere cu MMF pot fi trecuți în siguranță la AMF, fără compromiterea eficacității.

Pacienți cu transplant renal de novo (Studiul ERL B301)

Studiul dublu-orb, randomizat, cu mascarea formei farmacologice, la pacienți cu transplant de novo (ERLB301) a fost efectuat la 423 de pacienți cu transplant renal (AMF=213, MMF=210), cu vârsta cuprinsă

între 18 și 75 de ani, și a fost conceput pentru testarea echivalenței terapeutice dintre AMF și MMF, măsurată prin incidența eșecului eficacității (și anume rejețul acut dovedit la biopsie (RADB), pierderea grefei, deces sau pacient pierdut din urmărire) în primele 6 luni de tratament (obiectiv primar) și după incidența decesului, pierderea grefei sau pierdut din urmărire la 12 luni (obiectiv co-primar). Pacienților li s-a administrat fie AMF 1,44 g/zi, fie MMF 2 g/day în termen de 48 de ore post-transplant timp de 12 luni în combinație cu ciclosporină și corticosteroizi. În grupele de pacienți cărora li s-au administrat AMF și MMF, 39,4%, respectiv 42,9% au primit tratament cu anticorpi ca tratament de inducție. Pe baza incidenței eșecului eficacității la 6 luni (AMF 25,8% comparativ cu MMF 26,2%; 95% ÎI: [-8,7, +8,0]) a fost demonstrată echivalența terapeutică. La 12 luni, incidența RADB, pierderea grefei sau decesul au fost de 26,3% și 28,1%, iar RADB a fost de 22,5% și 24,3% pentru AMF, respective MMF. În rândul pacienților cu RADB, incidența rejețului acut sever a fost de 2,1% la AMF și 9,8% la MMF (p=ns).

Tabelul 3 Analiza obiectivului primar privind eficacitate și componentele sale la 6 și 12 luni (Studiul ERL B301)

	AMF 1,44 g/zi (n = 213)	MMF 2 g/zi (n = 210)	ÎI 95% AMF-MMF
6 luni	n (%)	n (%)	
Episod de rejet acut dovedit la biopsie, pierderea grefei, deces sau pacient pierdut din urmărire	55 (25,8)	55 (26,2)	(-8,7, 8,0)
Episod de rejet acut dovedit la biopsie	46 (21,6)	48 (22,9)	(-9,2, 6,7)
Pierderea grefei sau deces	8 (3,8)	11 (5,2)	(-5,4, 2,5)
Pierderea grefei	7 (3,3)	9 (4,3)	(-4,6, 2,6)
Deces	1 (0,5)	2 (1,0)	
Pacient pierdut din urmărire*	3 (1,4)	0	
12 luni			
Episod de rejet acut dovedit la biopsie, pierderea grefei, deces sau pacient pierdut din urmărire	60 (28,2)	59 (28,1)	(-8,5, 8,6)
Episod de rejet acut dovedit la biopsie	48 (22,5)	51 (24,3)	(-9,8, 6,3)
Pierderea grefei sau deces	10 (4,7)	14 (6,7)	(-6,4, 2,4)
Pierderea grefei	8 (3,8)	9 (4,3)	(-4,3, 3,2)
Deces	2 (0,9)	5 (2,4)	
Pacient pierdut din urmărire*	5 (2,3)	0	

* Pacient pierdut din urmărire indică pacienții care au fost pierduți din urmărire fără ca înainte să fie demonstrat prin biopsie rejețul acut, pierderea grefei sau decesul. Criteriile privind echivalența terapeutică au fost îndeplinite: ÎI 95% pentru diferența privind incidența variabilei primare (RADB, pierderea grefei, deces sau pierdere până la monitorizare în Luna 6) a fost cuprinsă complet în interval (-12%, 12%).

Siguranța totală și profilurile hematologice au fost similare între cele două grupe de tratament. Reacțiile adverse suspectate a fi asociate cu medicamentul au fost de 51,1% și 60,5% la grupa AMF comparativ cu grupa MMF. Nu s-a observat nicio incidență generală a infecției. Incidența generală a infecțiilor grave a fost de 22,1% în grupa AMF și 27,1% în grupa MMF. Incidența pneumoniei grave a fost mai redusă în grupa AMF (0,5% comparativ cu 4,3%, p=0,01). Nu s-a observat nicio incidență generală a reacțiilor adverse gastrointestinale (80,8% comparativ cu 80%, p=ns, AMF față de MMF).

Pacienți adulți cu transplant renal de în perioada de întreținere (Studiul ERL B302)

Studiul privind perioada de întreținere a fost efectuat la 322 pacienți cu transplant renal (AMF=159, MMF=163), cu vârsta cuprinsă între 18 și 75 de ani, cărora li s-a administrat timp de minimum 6 luni post-transplant 2 g/zi MMF în combinație cu ciclosporină, cu sau fără corticosteroizi timp de minimum patru săptămâni anterior înscrierii în studiu. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra AMF 1,44

g/zi sau MMF 2 g/zi timp de 12 luni. Eficacitatea finală a fost incidența lipsei eficacității (și anume RADB, pierderea grefei sau deces) la 6 și 12 luni.

La 12 luni, ratele similare ale eșecului eficacității (AMF 2,5%; MMF 6,1%; p=ns), rețetul acut dovedit la biopsie (AMF 1,3%; MMF 3,1%; p=ns) și rețetul cronic dovedit la biopsie (AMF 3,8%; MMF 4,9%; p=ns) au fost observate în ambele grupe.

Tabelul 4 Obiective secundare de eficacitate (Studiul ERL B302)

	Myfortic 1,44 g/zi (n = 159)	MMF 2 g/zi (n = 163)	(Î 95%) Myfortic- MMF
6 luni	n (%)	n (%)	
Episod de rețet acut dovedit la biopsie, pierderea grefei, deces sau pacient pierdut din urmărire	6 (3,8)	10 (6,1)	(-7,1, 2,4)
Episod de rețet acut dovedit la biopsie, episod de rețet cronic dovedit la biopsie pierderea grefei, deces sau pacient pierdut din urmărire	9 (5,7)	11 (6,7)	(-6,4, 4,2)
Rețet acut	2 (1,3)	3 (1,8)	(-10,9, 5,5)
Rețet acut dovedit la biopsie	2 (1,3)	2 (1,2)	-
Rețet cronic dovedit la biopsie	4 (2,5)	4 (2,5)	-
Pacient pierdut din urmărire*	4 (2,5)	6 (3,7)	-
Pierderea grefei sau deces	0	2 (1,2)	-
12 luni	n (%) n=110	n (%) n = 113	-
Episod de rețet acut dovedit la biopsie, pierderea grefei, deces sau pacient pierdut din urmărire	10 (9,1)	14 (12,4)	-
Episod de rețet acut dovedit la biopsie, episod de rețet cronic dovedit la biopsie pierderea grefei, deces sau pacient pierdut din urmărire	13 (11,8)	15 (13,3)	-
Pacient pierdut din urmărire*	7 (6,4)	8 (7,1)	
Pierderea grefei sau deces	1 (0,9)	4 (3,5)	

* Pacient pierdut din urmărire indică pacienții care au fost pierduți din urmărire înainte de RADB, pierderea grefei sau deces.

Studiul de întreținere a demonstrat, de asemenea, un profil similar total de siguranță, cu excepția incidenței infecțiilor grave (8,8 comparativ cu 16%, p<0,05, AMF față de MMF). Incidența infecțiilor totale a fost de 59% în fiecare grup. O mai mică incidență a pneumoniei a fost observată în grupul căruia i s-a administrat MMF (4,9%), dar nu a fost statistic semnificativă. S-a observat o incidență similară a reacțiilor adverse generale gastrointestinale (69,2 comparativ cu 61,8%, AMF comparativ cu MMF), deși incidența “oricăror reacții adverse gastrointestinale” a fost numeric mai mare la pacienții tratați cu AMF până la 12 luni (29,6% comparativ cu 24,5% în luna 12), observându-se o tendință de reducere a gravității reacțiilor adverse gastrointestinale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză anhidră

Crospovidonă

Povidonă K 30

Amidon de porumb

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză ftalat

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie pliantă cu 5 blistere PA-Al-PVC/Al a 10 comprimate gastrorezistente

Cutie pliantă cu 10 blistere PA-Al-PVC/Al a 10 comprimate gastrorezistente

Cutie pliantă cu 12 blistere PA-Al-PVC/Al a 10 comprimate gastrorezistente

Cutie pliantă cu 25 blistere PA-Al-PVC/Al a 10 comprimate gastrorezistente

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Comprimatele filmate gastrorezistente de *Myfortic* nu trebuie sfărâmate pentru a menține integritatea filmului enteric, deoarece s-a demonstrat efectul teratogenic al acidului micofenolic la șobolan și șoarece. Dacă, din orice motive, comprimatul de *Myfortic* este zdrobit, evitați inhalarea sau contactul direct al pulberii cu pielea sau mucoasele.

Orice produs neutilizat sau rămas trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

NOVARTIS PHARMA GmbH
Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg,
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8650/2016/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reautorizare - Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .