

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Myfortic 180 mg film-coated gastro-resistant tablets

Мифортик 180 mg филмирани стомашно-устойчиви таблетки

Myfortic 360 mg film-coated gastro-resistant tablets

Мифортик 360 mg филмирани стомашно-устойчиви таблетки

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3685-6 / 04.12.09
Одобрено:	26 / 11.11.08

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана стомашно-устойчива таблетка съдържа 180 или 360 mg микофенолова киселина (mycophenolic acid) (като натриев микофенолат).

Помощни вещества:

Лактоза анхидрид: 45 mg в една таблетка.

Лактоза анхидрид: 90 mg в една таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани стомашно-устойчиви таблетки.

Таблетките Myfortic 180 mg са бледо зелени, филмирани кръгли таблетки, с фасета и гравирани надпис "С" от едната страна. Таблетките Myfortic 360 mg са бледо оранжеви, овални таблетки, с гравирани надпис "СТ" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Myfortic е показан в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за профилактика на остро отхвърляне на трансплантат при пациенти в зряла възраст, с алогенни бъбречни трансплантанти.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Myfortic трябва да бъде иницирано и осъществено от специалист по трансплантация с подходяща квалификация.

Препоръчаната доза е 720 mg два пъти дневно (1 440 mg/ден). Тази доза натриев микофенолат съответства, по отношение на количеството микофенолова киселина (МФК), на 1g мофетил микофенолат, приет два пъти дневно (2g/ден).

За допълнителна информация относно съответните терапевтични дози натриев микофенолат и мофетил микофенолат виж точки 4.4 и 5.2.

При *de-novo* трансплантирани пациенти терапията с Myfortic трябва да бъде иницирана в рамките на 72 часа след трансплантацията.

Myfortic може да се приема с или без храна. Пациентите могат да изберат сами, но трябва да се придържат към избора си (вж. точка 5.2).

За да се запази целостта на стомашно-устойчивата обвивка, таблетките Myfortic не бива да се чупят. В случай, че е необходимо счупване на таблетките Myfortic, да се избягва вдишването или директния контакт на праха с кожата или лигавиците.



## Деца и юноши

Има недостатъчно данни за безопасността и ефикасността на Myfortic при деца и юноши. Данните за фармакокинетиката при педиатрични бъбречно трансплантирани пациенти са ограничени (вж. точка 5.2).

## Пациенти в напреднала възраст

Препоръчаната доза за пациенти в напреднала възраст е 720 mg два пъти дневно.

## Пациенти с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти със забавени функции на присадката в постоперативния период след трансплантация (вж. точка 5.2).

Пациентите с тежки бъбречни нарушения (гломерулна филтрация  $< 25 \text{ ml min}^{-1} 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) трябва да бъдат наблюдавани внимателно и дневната доза Myfortic не трябва да надвишава 1 440 mg.

## Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при бъбречно трансплантирани пациенти с тежко чернодробно увреждане.

## Лечение при епизоди на отхвърляне

Отхвърлянето на бъбречен трансплантант не води до промени във фармакокинетиката на микофеноловата киселина (МФК); не се изисква промяна в дозировката или преустановяване на терапията с Myfortic.

## 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към натриев микофенолат, микофенолова киселина, мофетил микофенолат или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).

За информация относно употребата при бременност и кърмене и за изискванията при употреба на контрацептиви виж точка 4.6.

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, получаващи комбинирана имunosупресивна терапия, включваща Myfortic, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени образувания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Съществуват данни, че рискът може да бъде свързан в по-голяма степен с интензивността и продължителността на имunosупресията, отколкото с употребата на конкретен агент. С цел минимизиране на риска от поява на рак на кожата, най-общо се препоръчва излагане на слънце и ултравиолетови лъчи (УВ) само, при наличие на защитно облекло и защитен крем с висок защитен фактор.

Пациентите, които получават Myfortic, следва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всякакви признаци на инфекция, синини с неясен произход, кървене или друга проява на потискане на костно-мозъчната функция. Прекомерното потискане на имунната система увеличава податливостта на инфекции, в това число опортюнистични, фатални инфекции и сепсис (вж. точка 4.8).

Има съобщения за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), понякога с фатален край, при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил (вж. точка 4.8). Микофенолат мофетил (ММФ) се метаболизира до микофенолова киселина (МФК), която е активната съставка в Myfortic и активната форма на лекарствения продукт. Съобщените случаи, като цяло са имали предразполагащи фактори за развитие на ПМЛ, включително имunosупресивна терапия и нарушени имунни функции. Лекарите трябва да обсъдят ПМЛ като диференциална диагноза при имunosупресирани пациенти, съобщаващи за неврологични симптоми и при съответните клинични белези да назначат консултация с невролог. Необходимо е да се обсъди



намаляване на общата супресия при пациентите, развиващи ПМЛ. Намаляването на имуносупресията би могло да изложи на риск присадката при трансплантираните пациенти.

Пациентите, получаващи Myfortic, следва да бъдат наблюдавани внимателно за поява на неутропения, която може да е свързана с действието на микофеноловата киселина, със съпътстващата терапия, с вирусни инфекции или да възникне в резултат на комбинация от тези фактори. Пациентите, приемащи микофенолова киселина трябва да бъдат подлагани на изследване на кръвта всяка седмица през първия месец на терапията, два пъти месечно през втория и третия месец, и веднъж месечно през първата година. Ако се развие неутропения (абсолютен брой неутрофили под  $1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) може да се наложи да се прекъсне или преустанови терапията с Myfortic.

Пациентите трябва да бъдат уведомени, че по време на терапия с микофенолова киселина ваксинациите могат да имат по-слаба ефективност и че трябва да се избягват живите, атенюирани ваксини (вж. точка 4.5).

Противогрипната ваксинация би била от полза за пациентите, като лекуващият лекар трябва да се съобрази с националните препоръки за употреба на противогрипни ваксини.

Микофеноловата киселина следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни тежки заболявания на храносмилателната система, тъй като съединенията ѝ са свързани с повишен риск от възникване на нежелани реакции от страна на храносмилателната система, включително редки случаи на стомашно-чревни улцерации, кръвоизливи и перфорации.

Не се препоръчва едновременната употреба на Myfortic с азатиоприн, тъй като едновременното приложение на двата медикамента не е било проучено досега.

Микофеноловата киселина (под формата на натриева сол) и мофетил микофенолат не бива да бъдат свободно взаимно заменяни поради факта, че имат различни фармакокинетични профили.

Myfortic е бил прилаган в комбинация с кортикостероиди и циклоспорин.

Има ограничен опит по отношение на едновременната употреба с продукти за индукционна терапия като антилимфоцитен глобулин или базиликсимаб. Ефикасността и безопасността на Myfortic при употреба с други средства за потискане на имунната система, като например такролимус, все още не са проучени.

Myfortic съдържа лактоза и пациенти, страдащи от редки наследствени проблеми свързани с галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не бива да приемат лекарствения продукт.

Едновременната употреба на Myfortic с медикаменти, които претърпяват ентерохепатален кръговрат, като например холестирамин или активен въглен, може да доведе до недостатъчна системна експозиция на микофенолова киселина и намалена ефикасност.

Myfortic е инозин-монофосфат дехидрогензен (IMPDH) инхибитор. Поради тази причина следва да се избягва приложението му при пациенти с редки наследствени хипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазни дефицити (HGPRT) като синдром на Леш-Нихан и синдром на Кели-Сийгмилър.

Приложението на Myfortic по време на бременност е свързано с повишен риск от вродени малформации. Не трябва да се започва лечение с Myfortic преди получаването на отрицателен резултат от тест за бременност (вж. точка 4.6).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Наблюдавани са следните взаимодействия между МКФ и други лекарствени продукти.



### Ацикловир и ганцикловир

Възможността за възникване на миелосупресия при пациенти, получаващи едновременно Myfortic и ацикловир или ганцикловир все още не е изследвана. При едновременната употреба на Myfortic и ацикловир/ганцикловир могат да се очакват повишени стойности на глюкоронида на микофеноловата киселина (ГМФК) и на ацикловир/ганцикловир, вероятно поради конкурирането им за едни и същи пътища на тубулна екскреция.

Не се очакват клинично значими промени във фармакокинетиката на ГМФК при пациенти с нормална бъбречна функция. При наличие на бъбречно увреждане е възможно повишаване на плазмения ГМФК и на концентрацията на ацикловир/ганцикловир; препоръките за дозиране на ацикловир/ганцикловир трябва да се следват и пациентите внимателно да се проследяват.

### Магнезий и алуминий-съдържащи антиацидни продукти

AUC и  $C_{max}$  на МФК се понижават приблизително с 37% и съответно с 25%, когато Myfortic се прилага едновременно с единична доза антиацидно средство, съдържащо магнезий или алуминий. Антиацидните продукти, съдържащи магнезий или алуминий могат да се прилагат с прекъсвания за лечение на възникнала диспепсия. Като цяло не се препоръчва хроничната, ежедневна употреба на антиацидни средства, съдържащи магнезий или алуминий едновременно с Myfortic поради възможността за намаляване на експозицията на микофенолова киселина и намаляване на ефикасността.

### Перорални контрацептиви

При проучване на взаимодействията между МФК и перорални контрацептиви не са наблюдавани такива. Като се има предвид метаболитния профил на МФК не се очаква да има взаимодействия Myfortic и пероралните контрацептиви.

### Холестирамин и лекарства, които свързват жлъчните киселини

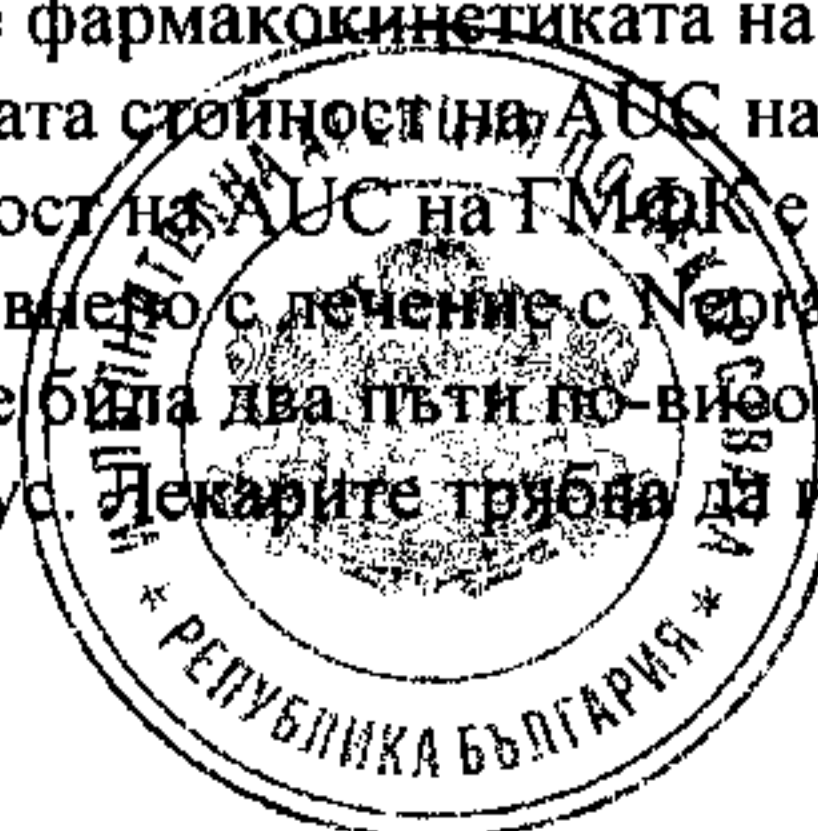
Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба на лекарства, които могат да свързват жлъчните киселини, като например секвестрати на жлъчни киселини или активен въглен, поради способността им да намаляват експозицията на МФК и по този начин да намаляват и ефикасността на Myfortic.

### Циклоспорин

При проучване сред бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние, фармакокинетиката на циклоспорин не се повлиява от steady state дозирането на Myfortic. Приеман едновременно с мофетил микофенолат, циклоспорин понижава експозицията на МФК. Когато се прилага едновременно с Myfortic, циклоспорин може да понижи също така и концентрацията на МФК (приблизително с 20%, получено чрез екстраполация на данните за мофетил микофенолат), като точната степен на понижение не се знае, тъй като взаимодействието досега не е проучвано. Поради факта, че проучванията за ефикасност са провеждани в комбинация с циклоспорин, то взаимодействието между двата медикамента не променя препоръчаната дозировка на Myfortic. В случай на прекъсване или преустановяване на терапията с циклоспорин, дозировката на Myfortic трябва да се подложи на преоценка, в зависимост от дозите на имunosупресивната терапия.

### Такролимус

В рамките на кръстосано проучване на калциневринови инхибитори при бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние, steady-state фармакокинетиката на Myfortic е определяна в хода на лечение с Neoral<sup>®</sup> и такролимус. Средната стойност на AUC на МФК е била 19% по-висока (90% CI: -3, +47), докато средната стойност на AUC на ГМФК е била около 30% по-ниска (90% CI: 16, 42) при лечение с такролимус, сравнено с лечение с Neoral<sup>®</sup>. Освен това стойността на AUC intra-subject променливата на МФК е била два пъти по-висока при преминаването от лечение с Neoral<sup>®</sup> към лечение с такролимус. Лекарите трябва да имат



предвид това повишаване на AUC на МФК и променливата, което налага корекция на дозата Myfortic според клиничния случай. Когато се планира преминаване от един калциневринов инхибитор към друг, трябва да се извърши внимателен клиничен мониторинг.

#### Живи ваксини:

На пациенти с нарушен имунен отговор не бива да се прилагат живи ваксини. Възможно е да се наблюдава отслабване на хуморалния имунен отговор.

### **4.6. Бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Приложението на Myfortic по време на бременност е свързано с повишен риск от вродени малформации. Въпреки че липсват точни и добре контролирани проучвания с Myfortic при бременни жени, въз основа на данните от US National Transplant Pregnancy Registry (NTPR) е установено, че приложението на мофетил микофенолат в комбинация с други имunosупресори по време на бременност е свързано с повишена честота на вродени малформации - 22 % (четири случая на 18 живородени с експозиция), спрямо обичайната честота на малформации сред трансплантирани пациенти в NTPR, която е 4-5 %. Случаите на вродени малформации, за които се съобщава при приложението на мофетил микофенолат, включват аномалии на външното ухо и други лицеви аномалии като цепка на устната и небцето, вродена диафрагмална херния, аномалии на дисталните крайници и сърцето. След перорално или интравенозно приложение мофетил микофенолат се превръща в МФК. Тератогенният потенциал на МФК е наблюдаван при проучвания с животни (вж. точка 5.3).

Не трябва да се започва лечение с Myfortic преди да се получи отрицателен резултат от тест за бременност. Необходимо е да се използва ефективен метод за контрацепция преди започване на терапия с Myfortic, по време на терапията с Myfortic, както и 6 седмици след преустановяване на терапията. Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да информират лекуващия лекар при възникване на бременност.

Употребата на Myfortic не се препоръчва по време на бременност и трябва да се запази за случаите, в които липсва алтернативно лечение. Myfortic би следвало да се използва при бременни жени само в случаите, в които ползите от лечението надвишават потенциалните рискове за плода.

#### **Кърмене**

МФК се екскретира в млякото на кърмещи плъхове. Не е известно дали микофеноловата киселина (МФК) се екскретира в човешкото мляко. Myfortic е противопоказан при жени, които кърмят, поради възможността от възникване на сериозни нежелани реакции към МФК у кърмачетата.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

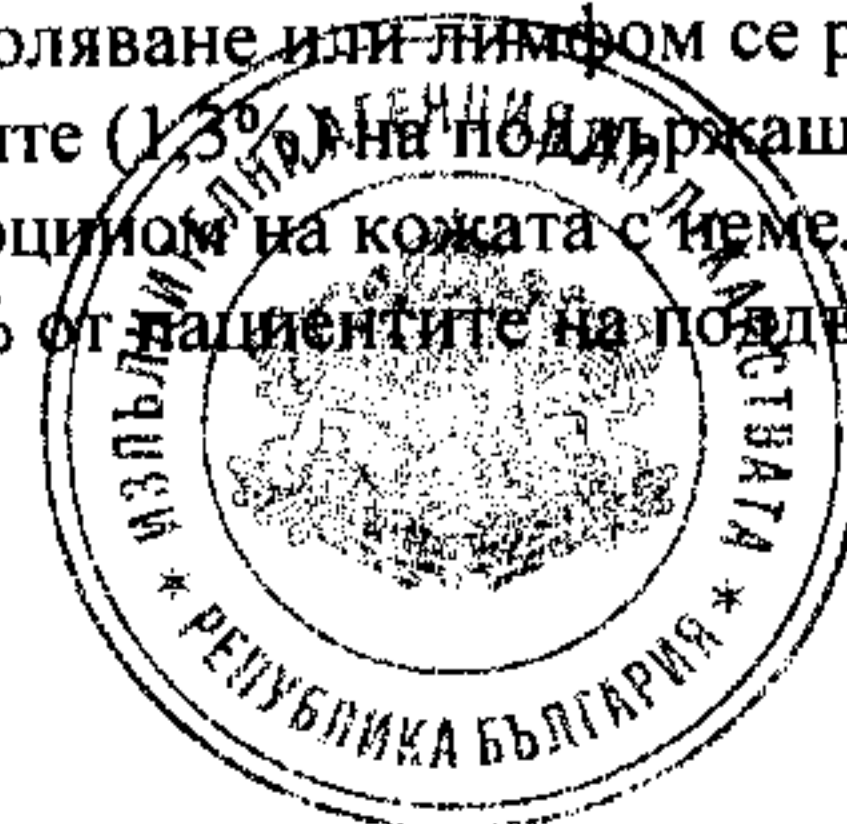
Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Механизмът на действие и фармакодинамичният профил, както и докладваните нежелани реакции показват наличието на подобен ефект.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

В хода на клинични проучвания са наблюдавани следните нежелани реакции:

#### **Злокачествени образувания**

Пациентите на имunosупресивна терапия, включваща комбинация от лекарства, в това число и МФК са изложени на повишен риск от поява на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4). Лимфопролиферативно заболяване или лимфом се развива при 2-ма (0,9%) от de novo пациентите и при 2-ма от пациентите (1,3%) на поддържаща терапия, получаващи Myfortic в продължение на 1 година. Карцином на кожата с меланомен произход възниква при 0,9% от de novo пациентите и при 1,8% от пациентите на поддържащо



лечение, приемащи Myfortic за период до 1 година; други злокачествени заболявания са възникнали при 0,5% от *de novo* пациентите и при 0,6% от пациентите на поддържащо лечение.

### Опортюнистични инфекции

Всички трансплантирани пациенти са изложени на повишен риск от възникване на опортюнистични инфекции, като рискът се увеличава с общото имunosупресивно натоварване (вж. точка 4.4). Най-честите опортюнистични инфекции, възникнали в хода на контролирани клинични проучвания при *de novo* бъбречно трансплантирани пациенти, получаващи Myfortic едновременно с други имunosупресивни агенти или при бъбречно трансплантирани пациенти 1 година след трансплантацията са: цитомегаловирусни инфекции (CMV), кандидози и херпес симплекс инфекции. Цитомегаловирусни инфекциите (серологично доказани, вiremия или заболяване) се съобщават при 21.6% от *de novo* и при 1.9% от вторично бъбречно трансплантираните пациенти.

### Пациенти в напреднала възраст

Пациентите в напреднала възраст е възможно да бъдат изложени на повишен риск от възникване на нежелани лекарствени реакции поради имunosупресията.

### Други нежелани лекарствени реакции

Таблица 1 съдържа нежеланите реакции възможно или вероятно свързани с Myfortic, докладвани в хода на контролирани клинични проучвания при пациенти с бъбречна трансплантация (1440 mg), при които Myfortic е бил прилаган едновременно с циклоспорин микроемулсия и кортикостероиди в доза от 1 440 mg/ден в продължение на 12 месеца. Таблицата е съставена в съответствие със системно-органната класификацията на MedDRA.

Нежеланите реакции са изброени според честотата чрез използване на следните категории:

Много чести: (> 1/10)

Чести: (> 1/100 до <1/10)

Нечести: (> 1/1 000 до <1/100)

Редки: (> 1/10 000 до <1/1 000)

Много редки: (<1/10 000)

### Таблица 1

<b>Сърдечно-съдови нарушения</b>	
Нечести:	Тахикардия, белодробен оток, камерни екстрасистоли
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много чести:	Левкопения
Чести:	Анемия, тромбоцитопения
Нечести:	Лимфоцеле*, лимфопения*, неутропения*, лимфаденопатия*
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Чести:	Главоболие
Нечести:	Тремор, безсъние*
<b>Нарушения на очите</b>	
Нечести:	Конюнктивит*, замъглено виждане*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Чести:	Кашлица
Нечести:	Белодробен застой*, хриптене*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести:	Диария



Чести:	Подуване на корема, коремна болка, запек, диспепсия, газове, гастрит, диария, гадене, повръщане
Нечести:	Чувствителност на корема, гастроинтестинален кръвоизлив, еруктация, лош дъх*, илеус*, язва на устната*, езофагит*, субилеус*, промяна в цвета на езика*, сухота в устата*, гастроезофагеална рефлуксна болест*, гингивална хиперплазия*, панкреатит, запушване на паротидния канал*, пептична язва*, перитонит*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Чести:	Повишени стойности на креатинина в кръвта
Нечести:	Хематурия*, бъбречна тубулна некроза*, усложнения от страна на уретрата
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести:	Алоpecia, контузия*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система</b>	
Нечести:	Артрит*, болки в гърба*, мускулни крампи
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Нечести:	Анорексия, хиперлипидемия, захарен диабет*, хиперхолестеролемия*, хипофосфатемия
<b>Инфекции и инфестации</b>	
Много чести:	Вирусни, бактериални и гъбични инфекции
Чести:	Инфекции на горните дихателни пътища, пневмония
Нечести:	Раневи инфекции, сепсис*, остеомиелит*
<b>Доброкачествени, злокачествени и неопределени неоплазми (включително кисти и полипи)</b>	
Нечести:	Кожен папилом*, базалноклетъчен карцином*, сарком на Капоши*, лимфопролиферативни нарушения, плоскоклетъчен карцином*
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести:	Умора, пирексия
Нечести:	Грипо-подобни симптоми, отоци на долните крайници*, болка, скованост*, жажда*, слабост*
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Чести:	Абнормални тестове за чернодробна функция
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Нечести:	Импотентност*
<b>Психични нарушения</b>	
Нечести:	Необичайни сънища*, измамни възприятия*

\* Възникнали само при един пациент (от общо 372).

Забележка: Бъбречно трансплантираните пациенти са лекувани с Myfortic в доза 1 440 mg/ден, в продължение на една година, като профилът на безопасност е сходен в популацията на *de novo* и в популацията на пациентите на поддържащо лечение, въпреки че има тенденция честотата на инцидентите да е по-ниска при пациентите на поддържащо лечение.



С микофеловата киселина и нейните производни (в това число мофетил микофенолат) се свързват следните нежелани лекарствени реакции, като ефект на лекарствения клас:

**Стомашно-чревни нарушения:** колит, цитомегаловирусен гастрит, чревна перфорация, стомашни язви, дуоденални язви.

**Нарушения, свързани с потискане на имунната система:** тежки, понякога животозастрашаващи инфекции, в това число менингити, инфекциозен ендокардит, туберкулоза и атипични микобактериални инфекции. Има съобщения за случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), която понякога може да бъде с фатален край (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

**Хематологични нарушения:** неутропения, панцитопения.

#### 4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране. Въпреки възможността да се използва диализа за отстраняване на неактивния метаболит ГМФК, по отношение на активния компонент на микофеноловата киселина не може да се очаква очистване на клинично значими количества. Това до голяма степен се дължи на високата степен на свързване на МФК с плазмените протеини – 97%. Секвестранти на жлъчните киселини, като холестирамин, може да понижат системната експозиция на МФК, повлиявайки ентерохепаталния кръговрат.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресивен агент. АТС код: L04 AA 06.

МФК е мощен, селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на инозин-монофосфат-дехидрогензата и по този начин инхибира пътя за *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид, без да се интегрира в ДНК. Тъй като Т- и В-лимфоцитите са критично зависими по отношение на тяхната пролиферация от *de novo* синтезата на пуринови нуклеотиди, докато другите клетки могат да използват алтернативни пътища, МФК има по-мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите, отколкото върху другите клетки.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

##### Абсорбция

След перорален прием, натриевият микофенолат се абсорбира във висока степен. Поради стомашно-устойчивото покритие, времето за достигане на максимална концентрация ( $T_{max}$ ) на МФК е приблизително 1.5 – 2 часа. Приблизително 10% от всички сутрешни фармакокинетични профили показват забавяне в достигането на  $T_{max}$ , понякога да няколко часа, без да повлияват 24-часовата/дневната експозиция на МФК.

При бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние на имуносупресивна терапия с циклоспорин, стомашночревната абсорбция на МФК е била 93% и абсолютната бионаличност - 72%. Фармакокинетиката на Myfortic е дозозависима и линейна при дози от 180 до 2 160 mg. При сравняване приема на еднократна доза Myfortic от 720 mg на гладно и след хранене с високо съдържание на мазнини (55 g мазнини, 1 000 калории) не се наблюдава промяна в системната експозиция на МФК (AUC), която е най-показателния фармакокинетичен параметър, свързан с ефикасността. Все пак се наблюдава 33% понижение на максималната концентрация на МФК ( $C_{max}$ ). Освен това, стойностите на  $T_{lag}$  и  $T_{max}$  са средно с 3-5 часа по-големи, като при няколко пациента се наблюдава  $T_{max} > 15$  часа. Ефектът на храната върху Myfortic може да доведе до припокриване на абсорбцията от един до друг дозов интервал, въпреки че този ефект не е показал клинична значимост.





### Разпределение

Обемът на разпределение на МФК в steady state е 50 литра. Както микофеноловата киселина, така и нейният глюкуронид са свързани във висока степен с плазмените протеини – 97% и съответно 82%. Концентрацията на свободната МФК може да се повиши при условие, че намалее местата за свързване (уремия, чернодробна недостатъчност, хипоалбуминемия, едновременно употреба с лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини). Това може да изложи пациентите на повишен риск от възникване на нежелани ефекти, свързани с МФК.

### Елиминиране

Полуживотът на МФК е приблизително 12 часа, а клирънсът е 8.6 L/час.

### Метаболизъм

МФК се метаболизира главно чрез глюкуронил трансфераза, до образуване на фенолов глюкуронид на МФК, глюкуронид на микофеноловата киселина (ГМФК). ГМФК е основният метаболит и няма биологична активност. При бъбречнотрансплантирани пациенти в стабилно състояние, чиято имунна система се потиска с помощта на циклоспорин, приблизително 28% от приетата доза Myfortic се преобразува до ГМФК в хода на пред-системен метаболизъм. Полуживотът на ГМФК не е по-дълъг от полуживота на МФК, приблизително 15 часа, а клирънсът му е 0.45 L/час.

### Екскреция

Въпреки, че в урината са налични пренебрежимо малки количества МФК (<1.0%), по-голямата част от МФК се елиминира с урината под формата на ГМФК. ГМФК екскретиран с жлъчката е подложен на деконюгация от чревната флора. МФК, която е получена в резултат на тази деконюгация може отново да се абсорбира. Приблизително 6-8 часа след приемането на доза Myfortic, може да се измери втори пик в концентрацията на МФК, който се дължи именно на реабсорбцията на деконюгираната МФК.

### Фармакокинетика при бъбречно трансплантирани пациенти, чиято имунна система се потиска чрез циклоспорин

В таблицата по-долу са посочени средните фармакокинетични параметри за МФК след прием на Myfortic. В ранния период след трансплантация, средните стойности на AUC и C<sub>max</sub> за МФК са приблизително наполовина по-ниски от измерените шест месеца след трансплантация.

**Таблица 2 Средни (SD) фармакокинетични параметри на МФК след перорален прием на Myfortic при бъбречно трансплантирани пациенти, чиято имунна система се потиска с циклоспорин**

Възрастни Многократна доза, 720 mg, два пъти дневно (Проучване ERLB 301) n=48	Доза	T <sub>max</sub> * (часа)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC 0 - 12 (µg.часа/mL)
14 дни след трансплантация	720 mg	2	13.9 (8.6)	29.1 (10.4)
3 месеца след трансплантация	720 mg	2	24.6 (13.2)	50.7 (17.3)
6 месеца след трансплантация	720 mg	2	23.0 (10.1)	55.7 (14.6)
Възрастни, Многократно дозиране 720 mg/два пъти дневно 18 месеца след трансплантация (Проучване ERLB 302) n= 18	Доза	T <sub>max</sub> * (часа)	C <sub>max</sub> (µg /mL)	AUC 0 - 12 (µg.часа/mL)
	720 mg	1.5	18.9 (7.9)	57.4 (15.0)
Деца 450 mg/m <sup>2</sup> единична доза (Проучване ERLB 0106) n = 16	Доза	T <sub>max</sub> * (часа)	C <sub>max</sub> (µg /mL)	AUC 0 - 12 (µg.часа/mL)
	450 mg/m <sup>2</sup>	2.5	31.9 (18.2)	74.5 (28.3)

\* Средни стойности.



### **Бъбречна недостатъчност**

Фармакокинетиката на МФК се оказва непроменена при нормална бъбречна функция и при липса на бъбречна функция. За разлика от нея, експозицията на ГМФК се увеличава с влошаване на бъбречната функция; като експозицията на ГМФК е приблизително 8 пъти по-висока при състояние на анурия. Клирънсът, както на МФК, така и на ГМФК не се повлиява от хемодиализа. Свободната МФК също може значително да се повиши при наличие на бъбречна недостатъчност. Това може да се дължи на понижено свързване на МФК с плазмените протеини в присъствието на висока концентрация на урея в кръвта.

### **Чернодробна недостатъчност**

При доброволци с алкохолна цироза, процесите на глюкурониране на МФК в черния дроб остават относително незасегнати от паренхимно чернодробно заболяване. Вероятно, ефектите на чернодробно заболяване върху този процес зависят от конкретното заболяване. Все пак, чернодробна болест с жлъчно увреждане като първична билиарна цироза може да има различен ефект.

### **Деца и юноши**

Данните за употребата на Myfortic при деца и юноши са ограничени. В таблица 2 са посочени средните стойности (SD), наблюдавани при фармакокинетика на МФК при бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние, чиято имунна система се потиска с циклоспорин. Средните AUC стойности за МФК при доза от 450 mg/m<sup>2</sup> са подобни на тези, измерени при възрастни пациенти, получаващи 720 mg Myfortic. Средният клирънс на МФК е приблизително 6.7 L/час/m<sup>2</sup>.

### **Пол**

Не съществуват клинично значими различия във фармакокинетичните показатели на Myfortic за двата пола.

### **Пациенти в напреднала възраст**

Фармакокинетиката при пациенти в напреднала възраст не е била проучвана подробно. Експозицията на МФК не показва клинично значими различия по отношение на възрастта.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В хода на токсикологични проучвания с многократни дози натриев микофенолат при мишки и плъхове, първично засегнати са кръвотворната и лимфната системи. Ефектите възникват при нива на системна експозиция по-ниски или еквивалентни на тези при клинична експозиция в препоръчаната доза от 1440 mg/ден Myfortic при бъбречно трансплантирани пациенти.

Гастроинтестинални ефекти се наблюдават при кучета при нива на системна експозиция по-ниски или еквивалентни на тези при клинична експозиция при препоръчаните дози.

Не-клиничният профил на токсичност на микофеноловата киселина (като натриева сол) показва връзка с нежеланите събития, наблюдавани в хода на клиничните проучвания при хора, предоставящи понастоящем данни за безопасността на продукта, които са по-тясно свързани с пациентската популация (вж. точка 4.8).

Три проучвания на генотоксичността (in vitro изследване на лимфом при мишки, микронуклеус тест в клетки на V79 китайски хамстер и in vivo микронуклеус тест на костен мозък на мишки) са показали потенциал на микофеноловата киселина да предизвиква хромозомни аберации. Възможно е тези ефекти да са свързани с фармакокинетичния механизъм на действие, т.е. инхибиране на нуклеотидната синтеза в чувствителни клетки. Другите in vitro тестове за откриване на генни мутации не са показали генотоксична активност.



Микофеноловата киселина (като натриева сол) не показва карциногенност при плъхове и мишки. Най-високата проучвана доза в изследвания на карциногеност при животни води до приблизително 0.6-5 пъти повишение на системната експозиция (AUC или  $C_{max}$ ), наблюдавана при бъбречно трансплантирани пациенти, лекувани с препоръчаната доза от 1440 mg/ден.

Микофеноловата киселина (като натриева сол) няма ефект върху плодовитостта на мъжките или женските плъхове в дози по-ниски от тези, при които се наблюдава обща токсичност и ембриотоксичност.

В проучване на тератогенността на микофеноловата киселина (като натриева сол) при плъхове, в доза от 1 mg/kg, са били наблюдавани малформации в потомството, в това число анофталмия, аненцефалия или пъпна херния. Системната експозиция при тази доза е била 0,05 пъти от клиничната експозиция, наблюдавана при доза от 1 440 mg/ден Myfortic (вж. точка 4.6).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Сърцевина на таблетката:

Царевично нишесте

Повидон

Кросповидон

Лактоза анхидрид

Силициев диоксид, колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

Покритие:

Хипромелозен фталат

Титанов диоксид (E 171)

Жлезен оксид, жълт (E 172)

Индиго кармин (E 132)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Таблетките са опаковани в полиамид/алуминий/PVC/алуминиеви блистерни опаковки, по 10 таблетки в блистер, в количества от 20, 50, 100, 120 и 250 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

За да се запази целостта на стомашно-устойчивата обвивка, таблетките Myfortic не трябва да се чупят (вж. точка 4.2).

Микофеноловата киселина показва тератогенни свойства при плъхове и зайци (вж. точка 4.2). В случай, че е необходимо счупване на таблетките Myfortic, да се избягва вдишването или директния контакт на праха с кожата или лигавиците.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

2005056 (Myfortic gastro-resistant tabl. 180 mg)

2005057 (Myfortic gastro-resistant tabl. 360 mg)

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

04 февруари 2005

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

30.05.2008

