

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МУСОФЕНОЛАТЕ МОФЕТИЛ АСТАВИС
МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ АКТАВИС

ГДАТА № 5033/29.05.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mycophenolate mofetil Actavis 250 mg capsules, hard
Микофенолат мофетил Актавис 250 mg, капсули, твърди

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 250 mg mycophenolate mofetil.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

Светлосин/прасковен цвят, размер 1, твърди капсули с надпис MMF върху капачката и 250 върху тялото, което съдържа бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Mycophenolate mofetil Actavis е показан, в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди, за предотвратяване на остро отхвърляне на трансплантат при пациенти с алогенна трансплантация на бъбрек, сърце или черен дроб.

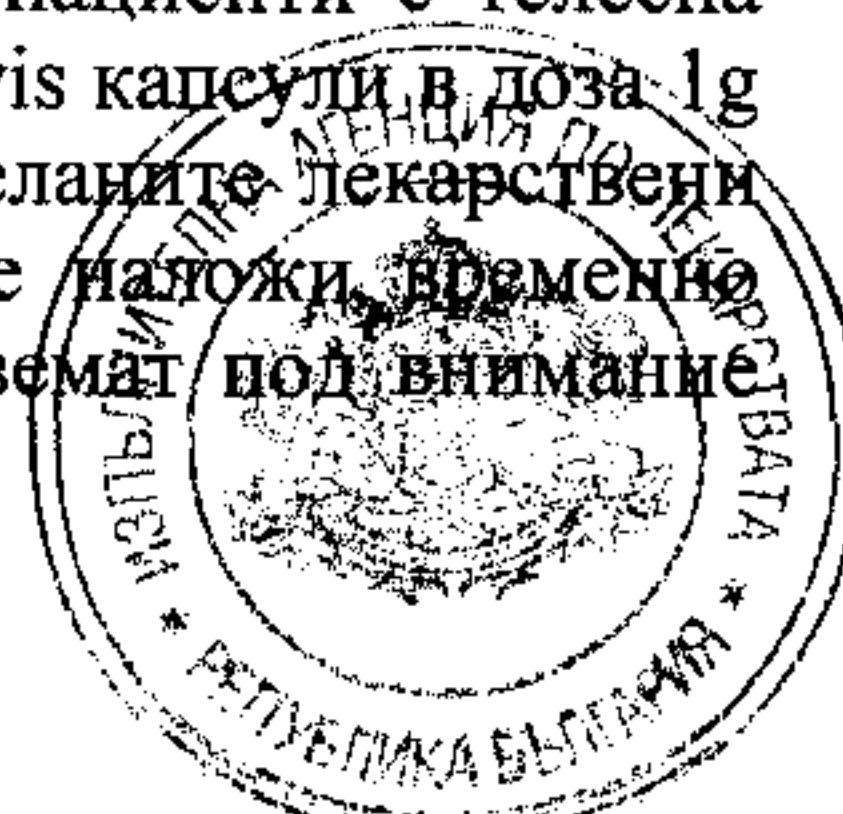
4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Mycophenolate mofetil Actavis трябва да бъде започнато и да се провежда от квалифициран специалист по трансплантации.

Употреба при бъбречна трансплантация:

Възрастни: пероралното приложение на Mycophenolate mofetil Actavis трябва да започне 72 часа след трансплантация. Препоръчителната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1 g два пъти дневно (2 g дневна доза).

Деца и юноши (от 2 до 18 години): препоръчителната доза mycophenolate mofetil е 600 mg/m^2 прилагана перорално два пъти дневно (до максимум 2 g дневно). Mycophenolate mofetil Actavis капсули трябва да се предписва на пациенти с телесна повърхност най-малко 1.25 m^2 . На пациенти с телесна повърхност от 1.25 до 1.5 m^2 може да се предписва Mycophenolate mofetil Actavis капсули в доза 750 mg два пъти дневно (1.5 g дневна доза). На пациенти с телесна повърхност повече от 1.5 m^2 може да се предписва Mycophenolate mofetil Actavis капсули в доза 1g два пъти дневно (2 g дневна доза). Тъй като в тази възрастова група нежеланите лекарствени реакции са по-чести (виж т. 4.8) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; необходимо е да се вземат под внимание съответните клинични фактори, включително тежестта на реакциите.



Деца (< 2 години): данните за безопасност и ефикасност при деца под 2-годишна възраст са ограничени. Те не са достатъчни, за да се правят препоръки за дозировката и по тази причина употребата на лекарството в тази възрастова група не се препоръчва.

Употреба при сърдечна трансплантация:

Възрастни: Пероралното приложение на Mucofenolate mofetil Actavis трябва да започне 5 дни след трансплантацията. Препоръчваната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1.5 g два пъти дневно (3 g дневна доза).

Деца: няма данни при деца със сърдечна трансплантация.

Употреба при чернодробна трансплантация:

Възрастни: Интравенозното приложение на мусорphenolate mofetil трябва да стане през първите 4 дни след чернодробна трансплантация, като пероралното приложение на Mucofenolate mofetil Actavis трябва да започне възможно най-скоро след това, когато има поносимост към лекарството. Препоръчваната перорална доза за пациенти с чернодробна трансплантация е 1.5 g два пъти дневно (3 g дневна доза).

Деца: няма данни при деца с чернодробна трансплантация.

Употреба при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години): препоръчваната доза от 1 g два пъти дневно за пациенти с бъбречна трансплантация и 1.5 g два пъти дневно за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация, е подходяща за пациенти в старческа възраст.

Употреба при бъбречна трансплантация: при пациенти с бъбречна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 25 ml/min/1.73 m²), извън периода веднага след трансплантация, дози над 1 g два пъти дневно трябва да се избягват. Освен това, тези пациенти трябва внимателно да бъдат наблюдавани. Не е необходимо да се прави корекция на дозата при пациенти със забавена функция на присадения бъбрек след операцията (виж т. 5.2). Няма данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане.

Употреба при тежко чернодробно увреждане: не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация, които страдат от тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Няма данни за пациенти със сърдечна трансплантация, които страдат от тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

Лечение по време на епизоди на отхвърляне: МРА (микофенолова киселина) е активният метаболит на мусорphenolate mofetil. Отхвърлянето на бъбречен трансплантат не води до промени във фармакокинетиката на микофеноловата киселина; не се налага намаляване на дозата или прекъсване на лечението с Mucofenolate mofetil Actavis. Няма база за коригиране на дозата на Mucofenolate mofetil Actavis след отхвърляне на сърдечен трансплантат. Няма фармакокинетични данни по време на отхвърляне на чернодробен трансплантат.

4.3 Противопоказания

Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към мусорphenolate mofetil (виж т. 4.8). Ето защо, употребата на Mucofenolate mofetil Actavis е противопоказана при пациенти със свръхчувствителност към мусорphenolate mofetil или микофенолова киселина.

Mucofenolate mofetil Actavis е противопоказан при жени, които кърмят (виж т. 4.8).

За информация във връзка с употребата на продукта по време на бременност и за необходимите контрацептивни мерки, виж т. 4.6.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти, които са лекувани с имunosупресивни лекарства, включително комбинации от лекарствени продукти, в това число Mycofenolate mofetil Actavis, са с повишен риск от развиване на лимфоми и други злокачествени образувания, особено по кожата (виж т. 4.8). Рискът вероятно се свързва по-скоро с интензитета и продължителността на имunosупресията, отколкото с употребата на някакъв специфичен продукт. Един общ съвет за минимизиране на риска от рак на кожата включва ограничаване излагането на слънце и ултравиолетови лъчи, посредством облекло, което предпазва от слънцето, и слънцезащитни препарати с висок защитен фактор.

Пациенти, лекувани с Mycofenolate mofetil Actavis, трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всякакви признаци на инфекция, кръвонасядане, кръвене или други прояви на потискане на костния мозък.

Прекомерната супресия на имунната система увеличава чувствителността към инфекции, включително опортюнистични инфекции, фатални инфекции и сепсис (виж т.8).

Пациенти, лекувани с имunosупресанти, включително mycophenolate mofetil, са с повишен риск от опортюнистични инфекции (причинени от бактерии, гъби, вируси и протозои), фатални инфекции и сепсис (виж т. 4.8). Сред опортюнистичните инфекции са нефропатия свързана с ВК вирус и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) свързана с JC вирус. Тези инфекции често пъти са свързани с голям общ имunosупресивен товар и могат да доведат до сериозни или фатални състояния, които лекарите трябва да вземат под внимание за диференциална диагноза на имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Пациенти, лекувани с Mycofenolate mofetil Actavis, трябва да бъдат мониторираны за неутропения, която може да бъде свързана със самия Mycofenolate mofetil Actavis, със съпътстващо лечение, вирусни инфекции или комбинация от тези причини. На пациентите, които приемат Mycofenolate mofetil Actavis, трябва да се прави пълна кръвна картина ежеседмично през първия месец, след това два пъти месечно през втория и третия месец от лечението, след което – месечно в продължение на първата година от лечението. Ако се развие неутропения (абсолютен брой на неутрофилите $< 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$), може да се наложи прекъсване или спиране на лечението с Mycofenolate mofetil Actavis.

Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечението с Mycofenolate mofetil Actavis ваксинациите могат да бъдат по-малко ефикасни и употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва (виж раздел 4.5). Противогрипната ваксина може да се окаже от полза. Предписващите лекари трябва да се съобразяват с националните изисквания за противогрипни ваксини.

Тъй като mycophenolate mofetil се свързва с повишена честота на нежелани реакции от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерации на гастроинтестиналния тракт, кръвоизливи и перфорации, Mycofenolate mofetil Actavis трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активно сериозно заболяване на храносмилателната система.

Mycofenolate mofetil Actavis е инхибитор на IMPDH (инозин монофосфат- дехидрогеназа). Затова, теоретично това лекарство трябва да се избягва при пациенти с рядък наследствен дефицит на хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансфераза (HGPRT), като например Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller синдром.

Препоръчва се Mycofenolate mofetil Actavis да не се прилага едновременно с azathioprine, защото такава едновременна употреба не е проучвана.



Предвид значимото понижаване на AUC на МРА от холестирамин, необходимо е повишено внимание при едновременното прилагане на Mycofenolate mofetil Actavis с лекарствени продукти, които пречат на ентерохепаталната рециркулация поради възможността да бъде намалена ефикасността на Mycofenolate mofetil Actavis.

Рискът: не е установена ползата от mycophenolate mofetil в комбинация с такролимус или сиролимус (виж също т. 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Ацикловир: по-високи плазмени концентрации на ацикловир могат да се наблюдават, когато mycophenolate mofetil се прилага с ацикловир, отколкото при самостоятелното приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МРАГ (фенолов глюкуронид на МРА) (МРАГ се повишава с 8%) са минимални и не се считат за клинично значими. Тъй като плазмените концентрации на МРАГ се повишават при наличие на бъбречно увреждане, каквито са концентрациите на ацикловир, възможно е mycophenolate mofetil и aciclovir или неговите лекарствени прекурсори, например валацикловир, да се конкурират за тубулната секреция и така допълнително да се увеличат концентрациите на двете вещества.

Антиациди с магнезиеви и алуминиеви хидроксида: абсорбцията на mycophenolate mofetil се намалява при приложението му с антиациди.

Cholestyramine: след прилагане на еднократна доза от 1.5 g mycophenolate mofetil на нормални здрави индивиди, предварително лекувани с 4 g cholestyramine три пъти дневно в продължение на 4 дни, се наблюдава понижаване на AUC на МРА с 40% (виж т. 4.4 и 5.2). Необходимо е внимание при едновременното приложение, поради възможното намаляване на ефикасността на Mycofenolate mofetil Actavis.

Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталната циркулация: Трябва да се внимава с употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталната циркулация, поради възможността да намалят ефективността на Mycofenolate mofetil Actavis.

Ciclosporin A: фармакокинетиката на ciclosporin A (CsA) не се повлиява от mycophenolate mofetil. Ако едновременното лечение с циклоспорин се прекрати, обаче, трябва да се очаква повишаване на AUC на МФК с около 30% .

Ganciclovir: на базата на резултатите от изпитване с еднократно перорално приложение на препоръчаните дози mycophenolate и интравенозно приложение на ganciclovir, и на доказаните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на mycophenolate mofetil (виж т. 4.2) и ganciclovir, може да се очаква, че едновременното приложение на тези лекарства (които се конкурират за механизмите на тубулната секреция в бъбреците) ще доведе до повишаване на МРАГ и концентрацията на ganciclovir. Не се очаква значителна промяна във фармакокинетиката на МРА и не се налага коригиране на дозата на Mycofenolate mofetil Actavis. При пациенти с бъбречно увреждане, при които едновременно се прилагат Mycofenolate mofetil Actavis и ganciclovir или неговите лекарствени прекурсори, например valganciclovir, необходимо е да се спазват препоръките за дозиране на ganciclovir и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Орални контрацептиви: фармакокинетиката и фармакодинамиката на оралните контрацептиви не се повлияват от едновременното приложение на mycophenolate mofetil (виж също т. 5.2).

Rifampicin: при пациенти, които не приемат и циклоспорин, едновременното приложение на mycophenolate mofetil и rifampicin води до намаляване на МРА експозицията (AUC₀₋₂₄) от 18% до 70%. Препоръчва се да се мониторира нивата на МРА експозиция и да се коригира



съответно дозите на Mycofenolate mofetil Actavis, за да се поддържа клиничната ефективност, когато се прилага и rifampicin едновременно.

Sirolimus: при пациенти с бъбречна трансплантация, едновременното приложение на mycophenolate mofetil и CsA води до намаляване на MPA експозицията с 30-50% в сравнение с пациентите, лекувани с комбинация от сиролимус и сходни дози mycophenolate mofetil (виж също т. 4.4).

Sevelamer: понижаване на MPA C_{max} и AUC₀₋₁₂ с 30% и 25% съответно се наблюдава, когато mycophenolate mofetil се прилага едновременно със sevelamer без клинични последици (т.е. отхвърляне на присадката). Все пак се препоръчва Mycofenolate mofetil Actavis да се прилага най-малко един час преди или три часа след приема на sevelamer, за да се минимизира въздействието върху абсорбцията на MPA. Няма данни за mycophenolate mofetil и фосфати освен sevelamer.

Trimethoprim/sulfamethoxazole: не е наблюдаван ефект върху бионаличността на MPA.

Norfloxacin и metronidazole: при здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато mycophenolate mofetil се прилага едновременно с norfloxacin и metronidazole поотделно. Комбинирането на norfloxacin и metronidazole, обаче, понижава експозицията на MPA с около 30% след приложение на еднократна доза mycophenolate mofetil.

Tacrolimus: при пациенти с чернодробна трансплантация, започнали лечение с mycophenolate mofetil и tacrolimus, AUC и C_{max} на MPA, активният метаболит на mycophenolate mofetil, не са повлияни значително от едновременното приложение на tacrolimus. Наблюдавано е, обаче, повишаване с около 20% на AUC на tacrolimus, при многократно прилагане на mycophenolate mofetil (1.5 g два пъти дневно) на пациенти, които приемат tacrolimus. При пациенти с бъбречна трансплантация, обаче, няма данни концентрацията на tacrolimus да се променя от mycophenolate mofetil (виж също т. 4.4).

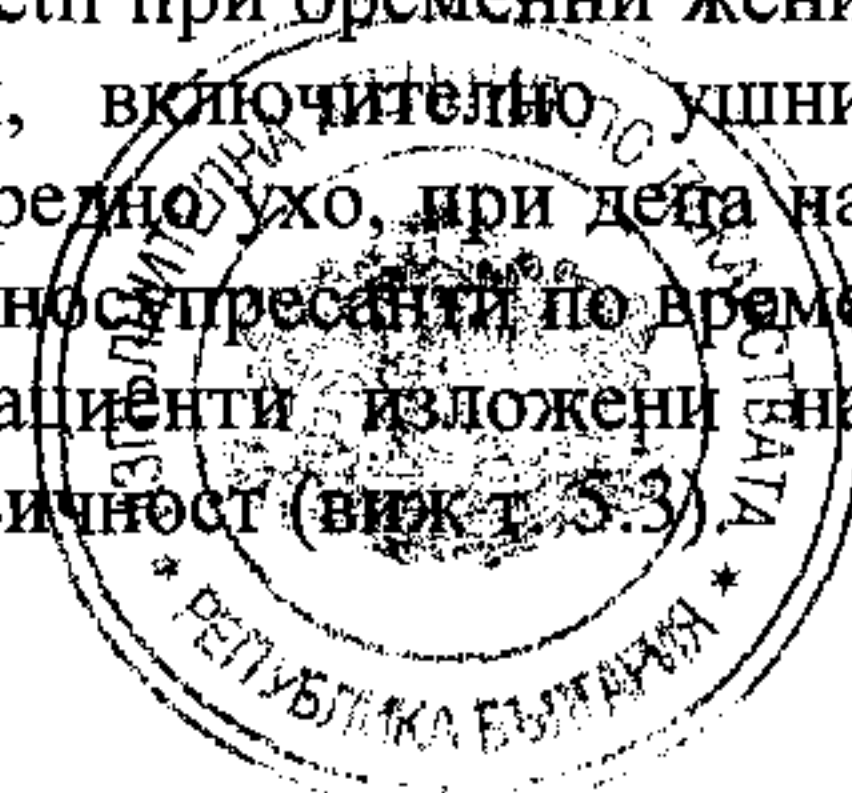
Други взаимодействия: едновременното приложение на probenecid и mycophenolate mofetil при маймуни повишава трикратно плазмената AUC на MPA. По този начин, други вещества, за които е известно, че са подложени на тубулна секреция в бъбреците, могат да се конкурират с MPA и по този начин да се увеличат плазмените концентрации на MPA или на други вещества, които претърпяват тубулна секреция.

Живи ваксини: живи ваксини не трябва да се прилагат на пациенти с нарушен имуен отговор. Отговорът на антителата към други ваксини може да бъде намален (виж също т. 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Препоръчително е терапията с Mycofenolate mofetil Actavis да не започва преди да се получи отрицателен резултат от теста за бременност. Необходима е ефективна контрацепция преди започване на терапия с Mycofenolate mofetil Actavis, по време на терапията и в продължение на шест седмици след прекратяване на терапията (виж т. 4.5). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират с лекаря си веднага след настъпване на бременност.

Употребата на Mycofenolate mofetil Actavis не се препоръчва по време на бременност и трябва да се запази за случаи, в които няма по-подходяща алтернатива за лечение. Mycofenolate mofetil Actavis трябва да се използва при бременни жени само, ако възможната полза надхвърля потенциалния риск за плода. Данните от употребата на mycophenolate mofetil при бременни жени са ограничени. Все пак има съобщения за вродени малформации, включително ушни малформации, т.е. аномалии при оформянето или отсъствие на външно/средно ухо, при деца на пациенти с експозиция на mycophenolate mofetil в комбинация с други имunosуpresанти по време на бременност. Съобщават се случаи на спонтанни аборти при пациенти, изложени на mycophenolate mofetil. Изпитвания с животни показват репродуктивна токсичност (виж т. 5.3).



Има данни, че мусорphenolate mofetil се екскретира в млякото на лактиращи пълхове. Не е известно дали това вещество се екскретира в човешката кърма. Поради възможността от появата на сериозни нежелани реакции към мусорphenolate mofetil при кърмачета, употребата на Мусорphenolate mofetil Actavis е противопоказана при кърмачки (виж т. 4.3).

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. Фармакодинамичният профил и съобщаваните нежелани лекарствени реакции показват, че няма вероятност за такъв ефект.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции обхващат тези от клинични изпитвания:

Основните нежелани реакции свързани с приложението на мусорphenolate mofetil в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди включват диария, левкопения, сепсис и повръщане, като има доказателства и за по-чести проявления на някои видове инфекции (виж т. 4.4).

Злокачествени заболявания:

Пациенти, които са лекувани с имunosупресанти включващи комбинации от лекарствени продукти, включително мусорphenolate mofetil, са с повишен риск от развиване на лимфоми и други злокачествени образувания, особено на кожата (виж т. 4.4). Лимфопролиферативно заболяване или лимфома се развива в 0.6% от пациентите лекувани с мусорphenolate mofetil (2 g или 3 g дневно) в комбинация с други имunosупресанти в контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна трансплантация (2 g), сърдечна и чернодробна трансплантация, които са били проследявани в продължение на най-малко 1 година. Немеланомен карцином на кожата се появява при 3.6% от пациентите, а други видове злокачествени заболявания – при 1.1% от пациентите. Три-годишни данни за безопасност при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не разкриват никакви неочаквани промени в честотата на злокачествените образувания., в сравнение с 1-годишните данни. Пациентите с чернодробна трансплантация са проследявани в продължение на най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

Опортюнистични инфекции:

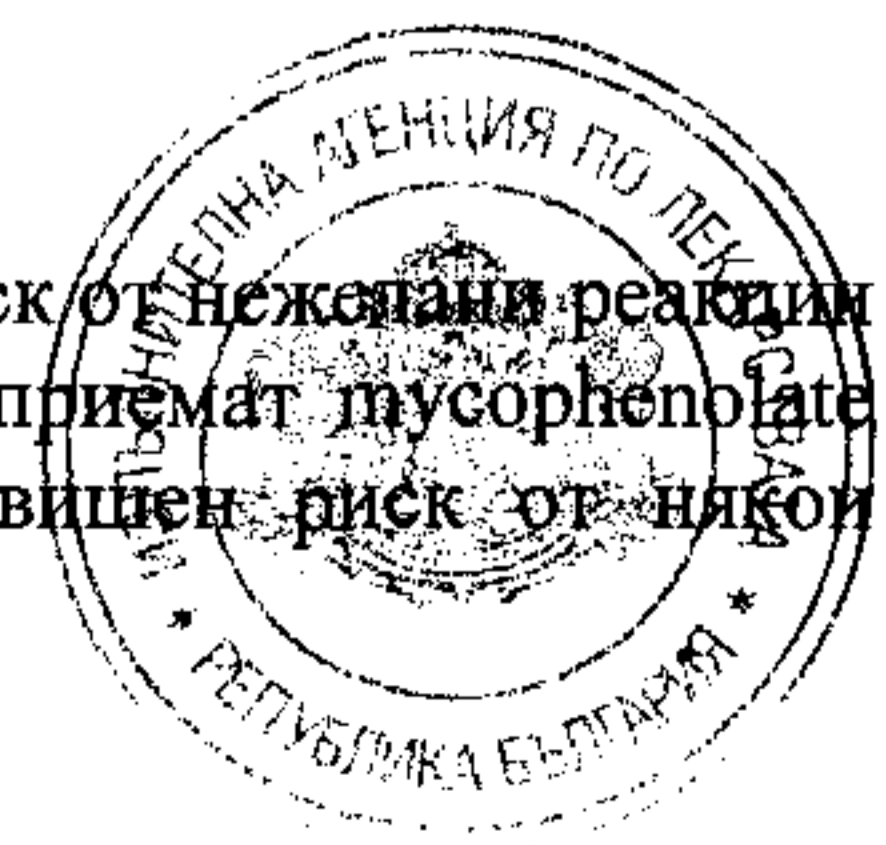
Всички пациенти с трансплантация са с повишен риск от развиване на опортюнистични инфекции; рискът се увеличава с общото имunosупресорно натоварване (виж т. 4.4). Най-често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти лекувани с мусорphenolate mofetil (2 g или 3 g дневно) с други имunosупресанти в контролирани клинични изпитвания на пациенти с бъбречна (данни за 2 g), сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани най-малко 1 година, са кожно-лигавична кандидоза, синдром на CMV вiremия и Herpes simplex. Пациентите със CMV вiremия/синдром са били 13.5%.

Деца и юноши (от 2 до 18 години):

В клинично изпитване с участието на 92 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години, на които е прилаган перорално мусорphenolate mofetil в доза 600 mg/m² два пъти дневно, нежеланите реакции по вид и честота са били общо взето подобни на онези, които се наблюдават при възрастни пациенти, които приемат 1 g мусорphenolate mofetil два пъти дневно. При педиатричните пациенти обаче, особено при деца под 6 години, следните свързани с лечението нежелани реакции са били по-чести отколкото при възрастните: диария, сепсис, левкопения, анемия и инфекция.

Пациенти в старческа възраст (>65 години):

Пациентите в старческа възраст (>65 години) обикновено са с повишен риск от нежелани реакции дължащи се на имunosупресия. Пациентите в старческа възраст, които приемат мусорphenolate mofetil като част от комбинирана имunosупресивна терапия, са с повишен риск от някои



инфекции (включително тъканна инвазивност на цитомегаловирусно заболяване) и с възможност за стомашночревен кръвоизлив и белодробен едем, в сравнение с по-младите пациенти.

Други нежелани лекарствени реакции:

В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции, които вероятно са свързани с употребата на *mycophenolate mofetil*, съобщени при $\geq 1/10$ и при $\geq 1/100$ до $< 1/10$ от пациентите лекувани с *mycophenolate mofetil* в контролирани клинични изпитвания при бъбречна трансплантация (2 g), сърдечна и чернодробна трансплантация.

Нежелани лекарствени реакции, вероятно свързани с употребата на *mycophenolate mofetil*, съобщени при пациенти лекувани с *mycophenolate mofetil* в клинични изпитвания при бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация, в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди

В системата орган-клас, нежеланите лекарствени реакции са групирани в зависимост от честотата, като се използват следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни). Нежеланите реакции, групирани по честота, са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Система орган-клас		Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Сепсис, стомашно-чревни кандидози, инфекция на пикочните пътища, herpes simplex, herpes zoster
	Чести	Пневмония, грип, инфекции на дихателните пътища, дихателна монолиаза, стомашно-чревни инфекции, кандидози, гастроентерит, инфекция, бронхит, фарингит, синусит, гъбична кожна инфекция, кожна кандидаза, вагинална кандидози, ринит
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неспецифични (вкл кисти и полипи)	Много чести	-
	Чести	Рак на кожата, доброкачествена неоплазма на кожата
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Левкопения, тромбоцитопения, анемия
	Чести	Панцитопения, левкоцитоза
Нарушения в метаболизма и храненето	Много чести	-
	Чести	Ацидоза, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипергликемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия, хиперурикемия, подагра, анорексия
Психични нарушения	Много чести	-
	Чести	Ажитация, обърканост, депресия, тревожност, абнормно мислене, безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	-
	Чести	Гърчове, хипертония, тремор, сънливост, миастеничен синдром, замаяване, главоболие, парестезия, промяна във вкуса
Сърдечни нарушения	Много чести	-



	Чести	Тахикардия
Съдови нарушения	Много чести	-
	Чести	Хипотония, хипертония, вазодилатация
Дихателни, торакални и медиастинални нарушения	Много чести	-
	Чести	Плеврален излив, диспнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане, коремна болка, диария, гадене
	Чести	Стомашно-чревен кръвоизлив, перитонит, илеус, колит, стомашна язва, язва на дванадесетопръстника, гастрит, езофагит, стоматит, запек, диспепсия, флатуленция, уригване
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	-
	Чести	Хепатит, жълтеница, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	-
	Чести	Хипертрофия на кожата, обрив, акне, алопеция,
Мускулно-скелетни и съединително-тъканни нарушения	Много чести	-
	Чести	Артралгия
Бъбречни и уринарни нарушения	Много чести	-
	Чести	Бъбречно увреждане
Реакции от общ характер и на мястото на приложение	Много чести	-
	Чести	Оток, пирексия, студени тръпки, болка, неразположение, астения,
Лабораторни изследвания	Много чести	-
	Чести	Повишени чернодробни ензими, повишен креатинин в кръвта, повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишена кръвна урея, повишена алкална фосфатаза в кръвта, понижено телесно тегло

Забележка: 501 (2 g мусорphenolate mofetil дневно), 289 (3 g мусорphenolate mofetil дневно) и 277 (2 g IV / 3 g перорално мусорphenolate mofetil дневно) пациенти са лекувани във фаза III проучвания за предотвратяване на отхвърляне от организма на трансплантиран бъбрек, сърце или черен дроб, съответно.

Следните нежелани ефекти обхващат нежелани лекарствени реакции, които са съобщени след пускане в продажба на мусорphenolate mofetil:

Нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават след пускане в продажба на мусорphenolate mofetil са подобни на реакциите в контролираните проучвания за бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация. По-долу са описани допълнителните нежелани реакции, за които се съобщава след пускане в продажба на мусорphenolate mofetil, като честотата им е дадена в скоби, ако е известна.

Стомашно-чревни нарушения: колит, включително колит, причинен от цитомегаловирус, ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), панкреатит, ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и атрофия на чревните реснички.

Нарушения, свързани с имunosупресията: сериозни животозастрашаващи инфекции, включително менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Има съобщения за случаи на нефропатия свързана с ВК вирус, както и за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия свързана с JC вирус при пациенти лекувани с имunosупресанти, в това число и мусорphenolate mofetil.



Има съобщения за агранулоцитоза ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и неутропения; ето защо е желателно редовно да се следят пациентите, които се лекуват с mусорphenolate mofetil (виж т. 4.4). Съобщават се и случаи на апластична анемия и потискане на костния мозък при пациенти лекувани с mусорphenolate mofetil, като някои от случаите са били с фатален край.

Свръхчувствителност: Съобщава се за реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен едем и анафилактична реакция.

Вродени нарушения: за повече подробности виж т. 4.6.

4.9 Предозиране

Съобщенията за предозиране с mусорphenolate mofetil са от клинични изпитвания и след като mусорphenolate mofetil е пуснат на пазара за продажба. В много от тези случаи не се съобщава за нежелани лекарствени реакции. В случаите, когато се съобщава за нежелани реакции, те са в рамките на профила за безопасност на това лекарство.

По всяка вероятност предозирането с mусорphenolate mofetil ще доведе до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (виж т. 4.4). Ако се развие неутропения, приемът на Mусорphenolate mofetil Actavis трябва да спре или дозата да се намали (виж т. 4.4).

Хемодиализата по всяка вероятност няма да може да отстрани клинично значимите количества МФК и МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като холестирамин, могат да отстранят МФК чрез намаляване на ентерохепаталната рециркулация на лекарството (виж т. 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективен имуносупресант
АТС код: L04AA06

Mусорphenolate mofetil е 2-морфолиноетил естер на МРА. МРА е мощен, селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на инозин- монофосфатната дехидрогеназа и затова инхибира пътищата на *de novo* синтеза на гуанозин нуклеотид без инкорпориране в ДНК. Тъй като Т- и В- лимфоцитите са критично зависими за своята пролиферация от *de novo* синтеза на пурините, докато другите видове клетки могат да използват резервни пътища, МРА има мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите, отколкото върху другите клетки.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение mусорphenolate mofetil претърпява бърза и екстензивна абсорбция, и пълен пресистемен метаболизъм до активния метаболит МРА. Както се доказва от потискането на остроото отхвърляне след бъбречна трансплантация, имунопотискащата активност на mусорphenolate mofetil корелира с концентрацията на МРА. Средната бионаличност на пероралния mусорphenolate mofetil, на базата на AUC на МРА, е 94% по отношение на интравенозния mусорphenolate mofetil. Храната няма ефект върху степента на абсорбция (AUC на МРА), когато mусорphenolate mofetil се прилага в дози 1.5 g два пъти дневно на пациенти с бъбречна трансплантация. Все пак C_{max} на МРА се понижава с 40% при наличието на храна. Mусорphenolate mofetil не може да се измери системно в плазмата след перорално приложение. МРА в клинично значими концентрации се свързва в 97% с плазмения албумин.

В резултат от ентерохепаталната рециркулация, вторични повишения в плазмените концентрации на МРА обикновено се наблюдават 6-12 часа след приема на лекарството. Намаляването около



40% в AUC на МРА се свързва с едновременното приложение на холестирамин (4 g три пъти дневно), което показва, че има значителна ентерохепатална рециркуляция.

МРА се метаболизира основно от глюкуронил трансфераза, за да образува фенолов глюкуронид на МРА (MPAG), който не е фармакологично активен.

Едно пренебрежимо малко количество от веществото се екскретира като МРА (< 1 % от дозата) в урината. Пероралното приложение на белязан мусорphenolate mofetil води до пълно елиминиране на приложената доза, като 93% от приложената доза се открива в урината и 6% се открива във фекалиите. По-голямата част (около 87%) от приложената доза се екскретира в урината като MPAG.

В клинични концентрации МРА и MPAG не се отстраняват чрез хемодиализа. При по-високи плазмени концентрации на МРА (> 100µg/ml) обаче, се отстраняват малки количества от МРА.

В ранния период след трансплантация (< 40 дни след трансплантация), пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация са имали средна AUC на МРА с около 30% по-ниска и C_{max} с около 40% по-ниска в сравнение с късния период след трансплантация (3-6 месеца след трансплантация).

Бъбречно увреждане:

В едно изпитване с еднократна доза (група от 6 пациенти), средните плазмени нива на AUC на МРА наблюдавана при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация < 25 ml/min/1.73 m²) са били с 28 -75% по-високи в сравнение със средните нива при здрави доброволци или пациенти с по-лека степен на бъбречно увреждане. Средната AUC на МРА при единична доза, обаче, е била 3 – 6 пъти по-висока при пациенти с тежко бъбречно увреждане, отколкото при пациенти с леко бъбречно увреждане или при здрави индивиди, което съответства на известните данни за елиминиране на МРА през бъбреците. Многократното приложение на мусорphenolate mofetil при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане не е проучвано. Няма данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация, които имат тежко хронично бъбречно увреждане.

Забавена функция на присадения бъбрек:

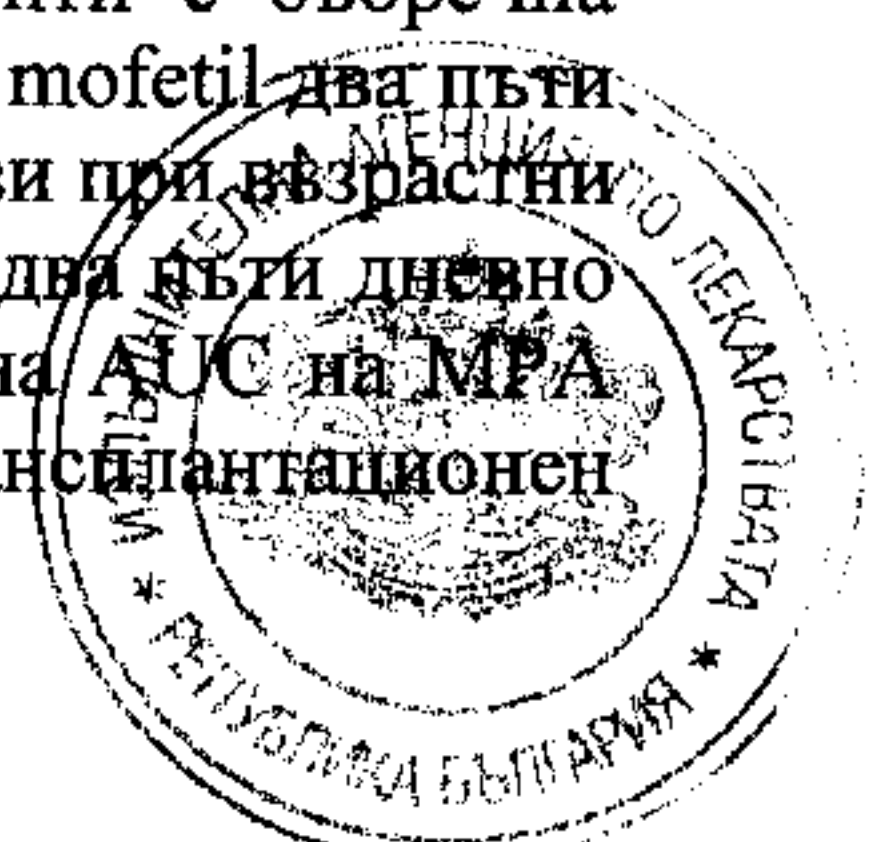
При пациенти със забавена функция на присадения бъбрек след трансплантация, средната AUC на МРА (0-12 ч.) е сравнима с тази при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадения бъбрек. Средната плазмена AUC на МРА (0-12 ч.) е 2-3 пъти по-висока отколкото при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадения бъбрек. Възможно е преходно увеличаване на свободната фракция и концентрация на плазмената МРА при пациенти със забавена функция на присадения бъбрек. Изглежда не е необходимо да се коригира дозата на мусорphenolate mofetil.

Чернодробно увреждане:

При пациенти с алкохолна цироза, процесите на глюкуронизиране на МРА в черния дроб са относително неповлияни от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху този процес вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с увреждане предимно на жлъчката, обаче, като първична билиарна цироза, може да покаже различен ефект.

Деца и юноши (от 2 до 18 години):

Фармакокинетичните параметри са били оценени при 49 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация, на които са прилагани перорално дози 600 mg/m² мусорphenolate mofetil два пъти дневно. С тази доза се достигат стойности на AUC на МФК, които са сходни с тези при възрастни пациенти с трансплантация, на които е прилагана доза 1 g мусорphenolate mofetil два пъти дневно както в ранния, така и в късния пост-трансплантационен период. Стойностите на AUC на МРА при различните възрастови групи са много сходни в ранния и в късния пост-трансплантационен период.



Пациенти в старческа възраст (>65 години):

Няма официална оценка на фармакокинетиката на mycophenolate mofetil при пациенти в старческа възраст.

Орални контрацептиви:

Фармакокинетиката на оралните контрацептиви не се повлиява от едновременното приложение на mycophenolate mofetil (виж също т. 4.5). Едно проучване за едновременно приложение на mycophenolate mofetil (1 g два пъти дневно) и комбинирани орални контрацептиви, съдържащи ethinylestradiol (0.02 mg до 0.04 mg) и levonorgestrel (0.05 mg до 0.15 mg), desogestrel (0.15 mg) или gestodene (0.05 mg до 0.10 mg) проведено при 18 жени, на които не е правена трансплантация (и които не вземат други имunosупресанти) в продължение на 3 последователни менструални цикъла показва, че mycophenolate mofetil не повлиява в клинично значима степен потискането на овулацията, което е действието на оралните контрацептиви. Серумните нива на LH, FSH и прогестерона не са повлияни значително.

5.3 Предклинични данни за безопасност

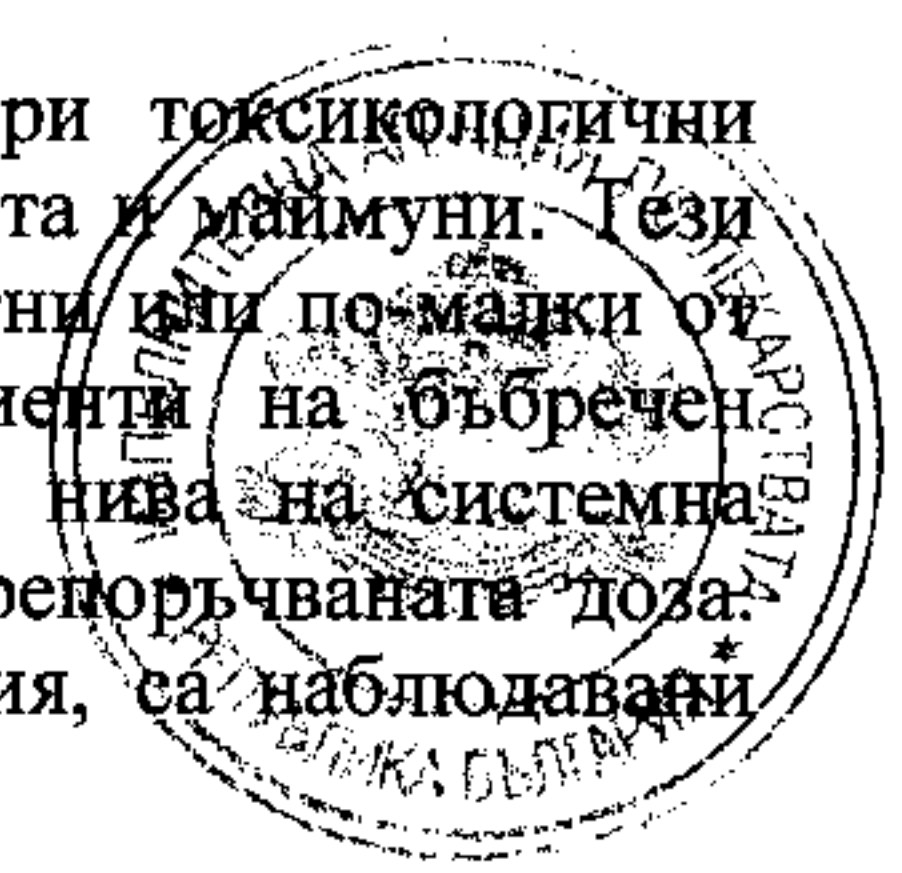
В експериментални модели mycophenolate mofetil не е бил туморогенен. Най-високите дози използвани при изпитвания с животни за карциногенност, са довели до приблизително 2-3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C_{max}) в сравнение с наблюдаваната при пациенти с бъбречна трансплантация при препоръчвана клинична доза от 2 g дневно и 1.3-2 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C_{max}) в сравнение с наблюдаваната при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчвана клинична доза от 3 g дневно.

Две изпитвания за генотоксичност (in vitro тест с миша лимфома и in vivo микронуклеус тест върху костен мозък) показват, че mycophenolate mofetil има потенциал да причини хромозомни аберации. Тези ефекти могат да са свързани с фармакодинамичния механизъм на действие, т.е. инхибиране на нуклеотидния синтез в чувствителните клетки. Други тестове in vitro за откриване на генни мутации не показват генотоксична активност.

Mycophenolate mofetil няма ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза представлява 2-3 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и 1.3-2 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация. При едно проучване за женски фертилитет и репродуктивност проведено с плъхове, перорални дози от 4.5 mg/kg дневно са предизвикали малформации (включително анофтальмия, агнатия, и хидроцефалия) при първото поколение в отсъствие на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е било около 0.5 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 2 g дневно за пациенти с бъбречна трансплантация и около 0.3 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 3 g дневно за пациенти със сърдечна трансплантация. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета или репродуктивните параметри при майките в следващото поколение.

При тератологични изпитвания върху плъхове и зайци са настъпили фетални резорбции и малформации при плъхове при дози 6 mg/kg дневно (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза 90 mg/kg дневно (включително сърдечносъдови и бъбречни аномалии като ектопия на сърцето и бъбреците, и диафрагмална и умбиликална херния) в отсъствие на токсичност при майката. Системната експозиция при тези нива е приблизително еквивалентна или по-малко от 0.5 пъти клиничната експозиция при препоръчвана клинична доза от 2 g дневно за пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0.3 пъти клиничната експозиция при препоръчвана клинична доза от 3 g дневно за пациенти със сърдечна трансплантация (виж т. 4.6).

Хемопоетичната и лимфната система са основните органи, засегнати при токсикологични изпитвания проведени с mycophenolate mofetil върху плъхове, мишки, кучета и маймуни. Тези ефекти са настъпили при нива на системна експозиция, които са еквивалентни или по-малки от клиничната експозиция при препоръчвана доза 2 g дневно за реципиенти на бъбречен трансплантат. Стомашно-чревни ефекти са наблюдавани при кучета при нива на системна експозиция еквивалентни или по-малко от клиничната експозиция при препоръчваната доза. Стомашно-чревни и бъбречни ефекти, които свидетелстват за дехидратация, са наблюдавани



също и при маймуни при най-високи дози (нива на системна експозиция еквивалентни или по-големи от клиничната експозиция). Неклиничният профил за токсичност на mусорphenolate mofetil изглежда е съвместим с нежеланите реакции наблюдавани при клинични изпитвания върху хора, които сега осигуряват данни за безопасност, които са по-значими за популацията от пациенти (виж т. 4.8).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсула:

Целулоза, микрокристална
Повидон (К-90)
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Талк
Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка:

Желатин
Натриев лаурилсулфат
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Индигокармин (E132)

Мастило:

Шеллак
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за предпазване от влага.

6.5 Данни за опаковката

Блистер PVC/PVdC/Al

100 капсули в кутия

300 капсули в кутия

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Тъй като мусорphenolate mofetil има доказани тератогенни ефекти при плъхове и зайци, Мусоfenolate mofetil Actavis капсули не трябва да се отварят или смачкват. Да се избягва инхалиране или директен контакт на праха, който се съдържа в капсулите Мусоfenolate mofetil Actavis с кожата или лигавиците. При наличие на такъв контакт е необходимо обилно измиване със сапун или вода; очите да се изплакнат с обикновена вода.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegur 76 – 78
220 Hafnarfjordur
Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

21.04.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2009

