

**ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100213Разрешение № П - 5158, 25. 03. 2010Одобрение № /**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**Мофимутрал 500 mg филмирани таблетки  
Mofimutral 500 mg film-coated tablets**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg микофенолат мофетил (mycophenolate mofetil).  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки.

Микофенолат мофетил таблетки: лилави, капсулообразни, филмирани таблетки .

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Mofimutral е показан в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при пациенти с алогенна трансплантация на бъбреци, сърце или черен дроб.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Mofimutral трябва да започне и да се провежда от специалисти с подходяща квалификация в областта на трансплантацията.

Употреба при бъбречна трансплантация:

Възрастни: пероралното лечение с Mofimutral трябва да започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчаната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1g, приложен два пъти дневно (2 g дневна доза). Mofimutral таблетки трябва да се предписват само на пациенти с телесна повърхност над 1.5 m<sup>2</sup> при доза 1 g два пъти дневно (2 g дневна доза). Тъй като някои нежелани реакции възникват по-често в тази възрастова група (вж. точка 4.8) в сравнение с възрастните, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; при това ще трябва да се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

Деца (< 2 години): данните относно безопасността и ефикасността при деца под 2-годишна възраст са ограничени. Те са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозиране и поради това употребата в тази възрастова група не се препоръчва.

Употреба при сърдечна трансплантация:

Възрастни: пероралното лечение с Mofimutral трябва да се започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчаната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1,5 g, приложени два пъти дневно (3 g дневна доза).

Деца: няма данни за приложение при трансплантация на сърце при деца.

Употреба при чернодробна трансплантация:

Възрастни: интравенозното лечение с Mofimutral трябва да започне през първите 4 дни след трансплантацията на черен дроб, като пероралното лечение с Mofimutral трябва да започне незабавно след като се прецени, че пациентът може да го понесе. Препоръчаната перорална доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, прилагани два пъти дневно (3 g дневна доза).

Деца: няма данни за приложение при трансплантация на черен дроб при деца.

Употреба при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години): препоръчаните дози от 1 g, прилагани два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация, и 1.5 g два пъти дневно при пациенти с трансплантация на сърце или черен дроб са подходящи за пациенти в старческа възраст.

Употреба при бъбречно увреждане: при пациенти с бъбречна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>) извън периода непосредствено след трансплантацията трябва да се избягват дози по-високи от 1 g, прилаган два пъти дневно. Тези пациенти също трябва да се наблюдават внимателно. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка (вж. точка 5.2). Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Употреба при тежко чернодробно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб. Няма данни при пациенти със сърдечна трансплантация и тежко паренхимно заболяване на черния дроб.

Лечение по време на епизоди на отхвърляне: МФК (микофенолова киселина) е активният метаболит на микофенолат мофетил. Отхвърлянето на бъбречния трансплантат не води до промени във фармакокинетиката на МФК; не се налага намаляване на дозата или преустановяване на Mofimutral. Няма основание за коригиране на дозата на Mofimutral след отхвърляне на сърдечен трансплантат. Няма фармакокинетични данни при отхвърляне на чернодробен трансплантат.

#### 4.3 Противопоказания

Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към микофенолат мофетил (вж. точка 4.8). Поради това Mofimutral е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил или микофенолова киселина.

Микофенолат мофетил е противопоказан при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

За информация за употреба при бременност и изисквания за контрацепция, вж. точка 4.6.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително Mofimutral, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.8). Рискът изглежда е свързан по-скоро с интензивността и продължителността на имunosупресията, отколкото с употребата на някой специфичен продукт. Като общ съвет за намаляване до минимум на риска от рак на кожата трябва да се ограничи излагането на слънчева светлина и UV облъчване, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

Пациентите, получаващи Mofimutral, трябва да се инструктират да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано кръвонасядане, кръвене или всякаква друга проява на потискане на костния мозък.

Пациенти, лекувани с имunosупресори, включително микофенолат, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), фатални инфекции изход и сепсис (вж. точка 4.8). Сред опортюнистичните инфекции са нефропатия, свързана с ВК вирус, и прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус. Тези инфекции често са свързани с висока обща имunosупресивна обремененост и може да доведат до сериозни или летални състояния, които лекарите трябва да имат предвид при диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми.

Пациентите, получаващи Mofimutral, трябва да се проследяват за проява на неутропения, която може да бъде свързана със самия Mofimutral, със съпътстващо медикаментозно лечение, вирусни инфекции или комбинация от тези причини. Пълна кръвна картина на пациентите, лекувани със Mofimutral, трябва да се прави всяка седмица през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец на лечението, след това ежесечно през първата година. Ако се развие неутропения (абсолютен брой на неутрофилите  $< 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), може да се наложи да се прекъсне или преустанови лечението с Mofimutral.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. Механизмът на ЧАЧКК, индуцирана от микофенолат мофетил, не е известен. ЧАЧКК може да отзвучи при намаляване на дозата или преустановяване на лечението с Mofimutral. Промени в терапията с Mofimutral трябва да се предприемат само при съответно наблюдение на реципиентите на трансплантати, за да се сведе до минимум риска от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се информират, че по време на лечение с микофенолат мофетил ваксинациите може да бъдат по-малко ефективни и употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Противогрипната ваксина може да бъде от полза. Предписващите лекари трябва да направят справка с националните указания за противогрипна ваксинация.

Тъй като приложението на микофенолат мофетил е било свързано с повишена честота на нежелани събития от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на улцерация на стомашно-чревния тракт, кръвоизлив и перфорация, Mofimutral трябва да се прилага внимателно при пациенти с активно сериозно заболяване на храносмилателната система.

Mofimutral е инхибитор на IMPDH (инозин монофосфат дехидрогеназа). Поради това, теоретично, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядката наследствена недостатъчност на хипоксантингуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRT), като синдром на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

Препоръчва се микофенолат мофетил да не се прилага едновременно с азатиоприн, защото такова комбинирано приложение не е изследвано.

С оглед на значителното намаление на AUC на МФК от колестирамин, трябва да се внимава при едновременното приложение на Mofimutral с лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат поради възможност да се намали ефикасността на Mofimutral.

Наличие на риск: не е установена ползата от микофенолат мофетил в комбинация с такролимус или сиролимус (вж. също точка 4.5).

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

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Ацикловир: наблюдавани са по-високи нива на плазмени концентрации на ацикловир, когато микофенолат мофетил е прилаган с ацикловир, отколкото при самостоятелно приложение на ацикловир. Промените във фармакокинетиката на МФКГ (фенолов глюкуронид на МФК) (МФКГ се повишава с 8 %) са били минимални и не се считат за клинически значими. Тъй като плазмените концентрации на МФКГ, както и концентрациите на ацикловир, се повишават при бъбречно увреждане, има възможност микофенолат мофетил и ацикловир или неговите прекурсори, напр. валацикловир, да се конкурират за тубулната секреция и по този начин допълнително да се увеличат концентрациите на двете лекарства.

Антиациди с магнезиев и алуминиев хидроксид: абсорбцията на микофенолат мофетил и била намалена при приложение с антиациди.

Колестирамин: след еднократно прилагане на 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40 % (вж. точка 4.4 и точка 5.2). При едновременно приложение трябва да се внимава поради възможността за намаляване ефикасността на Mofimutal.

Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат: трябва да се внимава при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаляване на ефикасността на микофенолат мофетил.

Циклоспорин А: фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил.

Напротив, ако се прекрати едновременното лечение с циклоспорин, трябва да се очаква повишаване на AUC на МФК с около 30%.

Ганцикловир: въз основа на резултатите от едно изследване с еднократно приложение на препоръчаните дози микофенолат перорално и ганцикловир интравенозно и известните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на микофенолат мофетил (вж. точка 4.2) и ганцикловир, се очаква, че едновременното приложение на тези продукти (които се конкурират за механизма на тубулна секреция в бъбреците) ще доведе до увеличение на концентрациите на МФКГ и ганцикловир. Не се очаква значителна промяна на фармакокинетиката на МФК и не се налага коригиране на дозата на микофенолат мофетил. При пациенти с бъбречно увреждане, при които микофенолат мофетил и ганцикловир или неговите прекурсори, напр. валганцикловир, се прилагат едновременно, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Перорални контрацептиви: фармакокинетиката и фармакодинамиката на пероралните контрацептиви не са се повлияли от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 5.2).

Рифампицин: едновременното приложение на микофенолат мофетил и рифампицин е довело до намалена експозиция на МФК (AUC<sub>0-12ч</sub>) с 18% до 70% и при пациенти, които не приемат циклоспорин. Препоръчва се да се следят нивата на експозиция на МФК и съответно да се коригират дозите на микофенолат мофетил за поддържане на клинична ефикасност при едновременно приложение на рифампицин.

Сиролимус: при пациенти с бъбречна трансплантация едновременното приложение на микофенолат мофетил и CsA е довело до намалена експозиция на МФК с 30-50 % в сравнение с пациентите, получавали комбинацията от сиролимус и подобни дози микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4).

Севеламер: наблюдавано е понижение на C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-12</sub> на МФК съответно с 30 % и 25 % при едновременно приложение на микофенолат мофетил и севеламер без някакво клинично значение (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчително е все пак, микофенолат мофетил да се прилага поне един час преди или три часа след прием на севеламер, за да се сведе до минимум ефектът върху абсорбцията на МФК. Няма данни за приложението на микофенолат мофетил с други фосфороуловители, освен севеламер.

Триметоприм/сулфаметоксазол: не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

Норфлоксацин и метронидазол: при здрави доброволци не е наблюдавано значимо взаимодействие, когато микофенолат мофетил е прилаган едновременно или с норфлоксацин, или с метронидазол. Но комбинацията на норфлоксацин и метронидазол намалява експозицията на МФК с около 30 % след еднократна доза микофенолат мофетил.

Ципрофлоксацин и амоксицилин плюс клавуланова киселина: Съобщава се за намаляване на най-ниските концентрации на МФК с 50% при реципиенти на бъбречен трансплантат в дните непосредствено след започване на перорален ципрофлоксацин или амоксицилин плюс клавуланова киселина. Наблюдава се тенденция за намаляване на този ефект при продължителна употреба на антибиотиците и отзвучаване до няколко дни след прекратяването им. Промените в най-ниските нива може да не отразяват точно промените в общата експозиция на МФК. Поради това промяна в дозата на микофенолат мофетил обикновено няма да е необходима при липса на клинични данни за нарушена функция на присадката. Трябва да се извършва обаче стриктно клинично наблюдение по време на лечението с комбинацията и малко след антибиотичната терапия.

**Такролимус:** при пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение с микофенолат мофетил и такролимус, AUC и  $C_{max}$  на МФК, активният метаболит на микофенолат мофетил, не са били значимо повлияни при едновременно приложение с такролимус. Напротив, наблюдавано е повишение с приблизително 20 % на AUC на такролимус при многократно приложение на микофенолат мофетил (1,5 g два пъти дневно) на пациенти, приемащи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация обаче концентрацията на такролимус изглежда не се променя от микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4).

**Други взаимодействия:** едновременното приложение на пробенецид с микофенолат мофетил при маймуни е довело до трикратно повишение на плазмената AUC на МФК. По този начин, други лекарства, за които се знае, че са подложени на тубулна секреция в бъбреците, може да се конкурират с МФК и така да се повишат плазмените концентрации на МФК или на други лекарства, елиминирани чрез тубулна секреция.

**Живи ваксини:** живи ваксини не трябва да се прилагат при пациенти с увредени имунни реакции. Реакцията на антитела към други ваксини може да бъде намалена (вж. също 4.4).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Препоръчва се да не се започва лечение с Mofimutral преди получаването на отрицателен тест за бременност. Ефективна контрацепция трябва да се прилага преди началото на лечение с Mofimutral, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяването му (вж. точка 4.5). Пациентките трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Употребата на Mofimutral по време на бременност не се препоръчва освен в случаите, когато няма подходящо алтернативно лечение. Mofimutral трябва да се прилага при бременни жени само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за фетуса. Има ограничени данни за употребата на микофенолат мофетил при бременни жени. Има обаче съобщения за вродени малформации, включително малформации на ухото, т.е. патологично оформено или липсващо външно/средно ухо, при деца на пациентки, които в периода на бременността са били изложени на микофенолат мофетил в комбинация с други имunosупресори. Съобщават се случаи на спонтанен аборт при пациентки, изложени на микофенолат мофетил. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Доказано е, че микофенолат мофетил се екскретира в млякото при кърмещи пълхове. Не е известно дали лекарството се екскретира в кърмата при човека. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции към микофенолат мофетил при кърмачетата, приложението на Mofimutral е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

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

Не са провеждани проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Фармакодинамичният профил и съобщените нежелани реакции показват, че появата на подобен ефект е малко вероятна.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Следните нежелани ефекти обобщават нежеланите реакции по време на клиничните изпитвания:

Главните нежелани реакции, свързани с прилагането на микофенолат мофетил в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди, включват диария, левкопения, сепсис и повръщане и има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

##### Злокачествени заболявания:

Пациентите, получаващи комбинирана имunosупресивна терапия, включително Mofimutral, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4). При контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна (данни за 2 g), сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, лимфопролиферативно заболяване или лимфом са развили 0.6 % от пациентите, получавали микофенолат мофетил (2 g или 3 g дневно) в комбинация с други имunosупресори. Немеланомен рак на кожата е наблюдаван при 3.6 % от пациентите; други видове злокачествени заболявания са наблюдавани при 1.1 % от пациентите. Данните за безопасността от едно 3-годишно проучване при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не са показали неочаквани промени на честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от изследването, провеждано в продължение на 1 година. Пациентите с трансплантация на черен дроб са били проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

##### Опортюнистични инфекции:

Всички трансплантирани пациенти са подложени на по-голям риск от опортюнистични инфекции; рискът нараства с общото имunosупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най-често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи микофенолат мофетил (2 g или 3 g дневно) заедно с други имunosупресори по време на контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна (данни за 2 g), сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, са били

кожно-лигавична кандида, синдром на CMV вирус и херпес симплекс. Делът на пациентите със синдром на CMV вирус е бил 13.5 %.

Деца и юноши (на възраст от 2 до 18 години):

Видът и честотата на нежеланите реакции по време на едно клинично изпитване, в което са участвали 92 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години, лекувани перорално с 600 mg/m<sup>2</sup> микофенолат мофетил два пъти дневно, по принцип са били подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с 1 g микофенолат мофетил два пъти дневно. Обаче следните нежелани събития, свързани с лечението, са били по-чести при детската популация, особено при деца под 6-годишна възраст, в сравнение с възрастните: диария, сепсис, левкопения, анемия и инфекция.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години):

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) може по принцип да са изложени на по-голям риск от нежелани реакции, дължащи се на имunosупресия. В сравнение с по-младите индивиди, пациентите в старческа възраст, които получават Mofimutral като част от комбинирана имunosупресорна терапия, могат да бъдат изложени на повишен риск от някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и вероятно от кръвоизливи в стомашно-чревния тракт и белодробен оток.

Други нежелани реакции:

Нежеланите реакции, вероятно или възможно свързани с приложението на микофенолат мофетил, съобщени при ≥ 1/10 и при ≥ 1/100 до < 1/10 от пациентите, лекувани с микофенолат мофетил по време на контролираните клинични изпитвания при пациенти с трансплантация на бъбреци (данни за 2 g), сърце и черен дроб, са изброени в следващата таблица.

Нежелани реакции, вероятно или възможно свързани с приложението на микофенолат мофетил, съобщени от клинични изпитвания при пациенти с трансплантация на бъбреци, сърце и черен дроб, лекувани с микофенолат мофетил в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди.

При групирането по системо-органи класове нежеланите реакции се изброяват в зависимост от тяхната честота, като са използвани 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), с неопределена честота (не могат да бъдат оценени според съществуващите данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

СИСТЕМО-ОРГАНИ КЛАСОВЕ		НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ
Инфекции и инфестации	Много чести	Сепсис, стомашно-чревна кандидоза, инфекция на пикочните пътища, херпес симплекс, херпес зостер
	Чести	Пневмония, грип, респираторна инфекция, респираторна монолиаза, стомашно-чревна инфекция, кандидоза, гастроентерит, инфекция, бронхит, фарингит, синусит, гъбична инфекция на кожата, кожна кандида, вагинална кандидоза, ринит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и Неопределени (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 на метаболизма и храненето	Много чести	-
	Чести	Ацидоза, хиперкалиемия, хипокалиемия, хипергликемия, хипомагниемия, хипокалциемия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия, хипофосфатемия, хиперурикемия, подагра, анорексия
Психични нарушения	Много чести	-
	Чести	Възбуда, объркване, депресия, тревожност, абнормно мислене, безсъние

Нарушения на нервната система	Много чести	-
	Чести	Гърчове, хипертония, тремор, сънливост, миастеничен синдром, замайване, главоболие, парестезия, дизгеузия
Сърдечни нарушения	Много чести	-
	Чести	Тахикардия
Съдови нарушения	Много чести	-
	Чести	Хипотония, хипертония, вазодилатация
Респираторни, гръдни и Медиастинални нарушения	Много чести	-
	Чести	Плеврален излив, диспнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане, коремна болка, диария, гадене
	Чести	Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, перитонит, илеус, колит, стомашна язва, дуоденална язва, гастрит, езофагит, стоматит, запек, диспепсия, метеоризъм, оригване
Хепато-билиарни нарушения	Много чести	-
	Чести	Хепатит, жълтеница, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	-
	Чести	Хипертрофия на кожата, обрив, акне, алопеция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	-
	Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	-
	Чести	Бъбречно увреждане
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	-
	Чести	Оток, треска, тръпки, болка, неразположение, астения
Изследвания	Много чести	-
	Чести	Повишени нива на чернодробни ензими, повишен креатинин в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена урея в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта, загуба на тегло

Забележка: 501 (2 g микрофенолат мофетил дневно), 289 (3 g микрофенолат мофетил дневно) и 277 (2 g интравенозно/ 3 g перорално микрофенолат мофетил дневно) пациенти са били лекувани по време на клинични изпитвания фаза III за предотвратяване на отхвърляне на присадката съответно при бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация.

Следните нежелани ефекти обобщават нежеланите реакции от постмаркетинговия опит:

Видовете нежелани реакции, които се съобщават по време на постмаркетинговия период на микрофенолат мофетил са подобни на отбелязаните по време на контролираните клинични изпитвания с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация. Допълнителните нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия период, са описани по-долу, като в скоби е посочена и тяхната честота, ако е била известна.

Стомашно-чревен тракт: хиперплазия на венците ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), колит, включително цитомегаловирусен колит, ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), панкреатит ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) и случаи на атрофия на чревните вили.

Нарушения, свързани с имunosупресията: сериозни животозастрашаващи инфекции, включващи менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Има съобщения за случаи на нефропатия, свързана с ВК вирус, и случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус, при пациенти, лекувани с имunosупресори, включително микрофенолат.

Има съобщения за случаи на агранулоцитоза ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) и на неутропения; поради това се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи микрофенолат мофетил (вж. точка 4.4). Има съобщения и за случаи на апластична анемия и потискане на костния мозък при пациенти, лекувани с микрофенолат мофетил, като някои от тези случаи са били с летален изход.

Нарушение на кръвта и лимфната система:

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микрофенолат мофетил (вж. точка 4.4). При пациенти, лекувани с микрофенолат мофетил са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване“ на зрелостта на неутрофилите, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имunosупресирани пациенти, като тези, които се лекуват с микрофенолат мофетил

Свърхчувствителност: Има съобщения за реакции на свърхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактична реакция.

Вродени нарушения: за допълнителна информация вижте точка 4.6.

#### 4.9 Предозиране

От клиничните проучвания и по време на постмаркетинговия опит са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В много от тези случаи не се съобщава за нежелани събития. В тези случаи на предозиране, когато се съобщава за нежелани събития, събитията съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт.

Очаква се, че вероятно предозирането на микофенолат мофетил би довело до прекомерно потискане на имунната система и увеличаване на чувствителността към инфекции и потискане на костния мозък (вж. точка 4.4). Ако се развие неутропения, приложението на Mofimutral трябва да се прекъсне или дозата да се намали.

Не може да се очаква, че хемодиализа ще може да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като колестирамин могат да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталната рециркулация на лекарството (вж. точка 5.2).

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресор, АТС код: L04AA06

Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на МФК. МФК е мощен, селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на инозин монофосфат дехидрогеназата и поради това инхибира пътищата на *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид без инкорпориране в ДНК.

МФК има по-мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите отколкото върху другите клетки, тъй като пролиферацията на Т- и В-лимфоцитите зависи критично от *de novo* синтеза на пурините, докато другите видове клетки могат да използват резервни пътища.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение микофенолат мофетил се абсорбира бързо и в голяма степен и се подлага на пълен предсистемен метаболизъм до активния метаболит МФК. Както се доказва чрез потискането на остро отхвърляне след бъбречна трансплантация, имunosупресивната активност на микофенолат мофетил корелира с концентрацията на МФК. Средната бионаличност на пероралния микофенолат мофетил, основаваща се на AUC на МФК, е 94 % от интравенозно приложението микофенолат мофетил. Храната не повлиява степента на абсорбция (AUC на МФК), когато микофенолат мофетил се прилага в дози от 1,5 g два пъти дневно на пациенти с бъбречна трансплантация. Обаче,  $C_{max}$  на МФК е била намалена с 40 % при наличие на храна. След перорално приложение, микофенолат мофетил не се измерва системно в плазмата. В концентрации от клинично значение, МФК се свързва 97 % с плазмения албумин.

В резултат от ентерохепаталния кръговрат, вторично повишение на плазмената концентрация на МФК обикновено се наблюдава приблизително 6-12 часа след приемане на дозата. Едновременното приложение на колестирамин (4 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40 %, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.

МФК се метаболизира принципно чрез глюкуронил трансферазата до фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ), който е фармакологично неактивен.

Незначително количество от лекарството (< 1 % от дозата) се екскретира като МФК в урината. Приетият перорално радиоактивно маркиран микофенолат мофетил се открива напълно до обема на приложената доза като 93 % от приложената доза се открива в урината, а 6 % - във фекалиите. По-голямото количество (около 87 %) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При концентрации, които се наблюдават при клинично приложение, МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ (> 100 µg/ml) обаче, малки количества от МФКГ се отстраняват.

В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) средната AUC на МФК е била приблизително с 30 % по-малка, а  $C_{max}$  - приблизително с 40 % по-ниска при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация в сравнение с късния посттрансплантационен период (3 - 6 месеца след трансплантацията).

#### Бъбречно увреждане:

При проучване с еднократна доза (6 лица в група) средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при лица с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml·min<sup>-1</sup>·1.73 m<sup>-2</sup>), е била с 28-75 % по-висока в сравнение с наблюдаваните средни стойности при нормални здрави индивиди или лица с по-малка степен на бъбречно увреждане. Същевременно средната AUC на МФКГ при единична доза е била 3

- 6 пъти по-висока при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или нормални здрави индивиди, което съответства на известния начин на бъбречно елиминиране на МФКГ. Не е проучено многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане.

#### Забавено функциониране на бъбречната присадка:

При пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка средната AUC (0-12ч) на МФК е била сравнима с наблюдаваната при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадката. Средната плазмена AUC (0-12 ч) на МФКГ е била 2-3 пъти по-голяма отколкото при пациенти след трансплантация без забавяне на функционирането на присадката. Може да се наблюдава преходно увеличение на свободната фракция и концентрация на плазмената МФК при пациенти със забавена функция на бъбречната присадка. Не изглежда да се налага коригиране на дозата на микофенолат мофетил.

#### Чернодробно увреждане:

При доброволци с алкохолна цироза процесите на глюкуронизиране на МФК в черния дроб са били относително незасегнати от паренхимното заболяване на черния дроб. Ефектите на чернодробното заболяване върху този процес вероятно зависят от конкретното заболяване. Чернодробно заболяване с предимно билиарно увреждане обаче, като първичната билиарна цироза, може да има различен ефект.

#### Деца и юноши (на възраст от 2 до 18 години):

Оценявани са фармакокинетичните показатели при 49 деца с бъбречна трансплантация, лекувани с 600 mg/m<sup>2</sup> микофенолат мофетил перорално два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК подобни на тези при възрастни пациенти с бъбречна трансплантация, получавали микофенолат мофетил в доза от 1 g два пъти дневно в ранния и късния посттрансплантационен период. Вътре във възрастовите групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния посттрансплантационен период са били подобни.

#### Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години):

Фармакокинетичното поведение на микофенолат мофетил при пациенти в старческа възраст не е официално изследвано.

#### Перорални контрацептиви:

Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се е повлияла от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 4.5). Проучване с едновременно прилагане на микофенолат мофетил (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,15 mg), дезогестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), проведено при 18 жени без трансплантация (без приемане на други имunosупресори) в продължение на 3 последователни менструални цикъла, не е показало клинично значимо влияние на микофенолат мофетил върху потискащия ефект на пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на LH, FSH и прогестерона не са се повлияли значително.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При експериментални модели микофенолат мофетил не е бил туморогенен. Най-високата доза, тествана при проучванията на карциногенността при животни, е довела до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C<sub>max</sub>), наблюдавана при пациенти с бъбречна трансплантация в препоръчаната клинична доза от 2 g дневно и 1,3 - 2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или C<sub>max</sub>), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчаната клинична доза от 3 g дневно.

Два теста за генотоксичност (*in vitro* тест с миша лимфома и *in vivo* микронуклеус тест върху костен мозък на мишки) са показали, че микофенолат мофетил има потенциал да предизвика хромозомни аберации. Тези ефекти може да са свързани с фармакодинамичния начин на действие, т.е. с инхибиране на нуклеотидната синтеза в чувствителните клетки. Други тестове *in vitro* за откриване на генни мутации не са показали генотоксична активност.

Микофенолат мофетил няма ефект върху фертилността на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза представлява 2 до 3 пъти клиничната експозиция при препоръчаната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и 1,3-2 пъти клиничната експозиция при препоръчаната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация. При проучване на женската фертилност и репродукция, проведено при плъхове, перорални дози от 4,5 mg/kg/ден са предизвикали малформации (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) в първото поколение при отсъствие на майчина токсичност. Системната експозиция при тази доза е била приблизително 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчаната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при препоръчаната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация. Не са установени ефекти върху фертилността или репродуктивните показатели при майките или при следващото поколение.

При тератологичните проучвания при плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/ден (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при



доза 90 mg/kg/ден (включително сърдечносъдови и бъбречни аномалии, като ектопия на сърцето и ектопия на бъбреците, и диафрагмална и умбиликална херния) при липса на майчина токсичност. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна на или по-малка от 0,5 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация.

Справка с точка 4.6.

Хематопоеитичната и лимфната системи са били основните органи, засегнати при токсикологичните изследвания, проведени с микофенолат мофетил при плъхове, мишки, кучета и маймуни. Тези ефекти са наблюдавани при нива на системна експозиция равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчваната доза от 2 g дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани при кучета при нива на системна експозиция равни на или по-малки от клиничната експозиция при препоръчваната доза. Стомашно-чревни и бъбречни ефекти, които свидетелстват за дехидратация, също са били наблюдавани при маймуни при най-високата доза (нива на системна експозиция равни на или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания при хора, които засега осигуряват данни за безопасност от по-голямо значение за популацията пациенти (вж. точка 4.8).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Mofimutral съдържа:

Ядро на таблетката:

микростална целулоза

повидон К-90

кроскармелоза натрий

магнезиев стеарат

колоиден силициев диоксид, анхидрид

Обвивка на таблетката:

хипромелоза

хидроксипропил целулоза

титанов диоксид (E171)

макрогол 400

жълт железен оксид (E172)

червен железен оксид (E172)

индигокармин алуминиев лак (E132)

### 6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални условия за съхранение.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PVdC/Алуминий, съдържащи 10 таблетки в блистер.

Размери на опаковките:

50 и 150 таблетки

Не е задължително всички размери опаковки да бъдат пуснати на пазара.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, таблетките Mofimutral не трябва да се разчупват.

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ICN Polfa Rzeszów S.A.

ul. Przemysłowa 2

35-959 Rzeszów  
Полша

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

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**