

MYFORTIC® / МИФОРТИК

Стомашно-устойчиви таблетки 180 mg

INN: Мусорphenolic acid (като натриева сол)

EU – MRP

No. FR/H/239/01-02

Кратка характеристика на продукта

Автор: Кристофър Алан Морисън

Дата на последна

редакция на текста: 01 Юли 2005

Брой страници: 17



1. Име на лекарствения продукт

МИФОРТИК 180 mg стомашно-устойчиви таблетки.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11718/26.10.05

683/11.10.05 

2. Качествен и количествен състав

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 180 mg микофенолова киселина (като натриев микофенолат).

За помощните вещества вж. раздел 6.1.

3. Фармацевтична форма

Стомашно-устойчиви таблетки.

Бледо зелени, филмирани кръгли таблетки, с фасета и гравирани надпис "С" от едната страна.

4. Клинични характеристики

4.1. Терапевтични индикации

Мифортик 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 метод на приложение

Лечението с Мифортик трябва да бъде иницирано и осъществено от адекватно квалифициран специалист по трансплантация.

Препоръчаната доза е 720 mg, два пъти дневно (1440 mg/ден). Тази доза натриев микофенолат съответства на 1 g мофетиллов микофенолат, приет два пъти дневно (2 g/ден), по отношение на количеството микофенолова киселина (МФК).

За допълнителна информация относно съответните терапевтични дози натриев микофенолат и мофетиллов микофенолат, вж. раздели 4.4 и 5.2.

При *de novo* пациенти, терапията с Myfortic трябва да бъде иницирана 72 часа след трансплантация.



Myfortic може да се приема с или без храна. Пациентите може сами да направят този избор, но трябва да се придържат към един от двата варианта (вж. раздел 5.2).

За да се запази целостта на стомашно-устойчивата обвивка, таблетките Myfortic не бива да се чупят.

Деца и подрастващи

По настоящем данни в подкрепа на безопасността и ефикасността на лечението с Мифортик при деца и подрастващи са недостатъчни. Налице са ограничени фармакокинетични данни за бъбречно трансплантирани педиатрични пациенти (вж. раздел 5.2).

Пациенти в напреднала възраст

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

Пациенти с бъбречни нарушения

Не е необходимо да се променя дозата при пациенти със забавени функции на присадката в постперативния период след трансплантация (вж. раздел 5.2).

Пациентите със сериозни хронични бъбречни нарушения (скорост на гломерулна филтрация под $25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) трябва да бъдат наблюдавани внимателно, като дневната доза Myfortic не бива да надвишава 1440 mg.

Пациенти с чернодробни нарушения

Не е необходимо да се променя дозата при бъбречно трансплантирани пациенти с тежко чернодробно заболяване.

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, към мофетил микофенолат (ММФ) или към някои от помощните вещества (вж. раздел 6.1.).

За информация относно употребата по време на бременност и лактация, както и за мерките за контрацепция, вж. раздел 4.6.



4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, получаващи имunosупресивна терапия чрез комбинация от лекратсва, включваща Myfortic, са изложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени образувания, особено на кожата (вж. раздел 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 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 всяка поява 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. раздел 4.8).

Пациентите, получаващи Myfortic, следва да бъдат наблюдавани внимателно за неутропения, която може да се предизвика от микофенолната киселина, от съпътстващата терапия, вирусни инфекции или комбинация от тези фактори. Пациентите, приемащи микофенолова киселина трябва да бъдат подлагани на изследване на кръвта всяка седмица през първия месец от 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 предупредени, че по време на лечението с микофенолова киселина ваксинирането може да има по-ниска ефективност и поради тази причина трябва да се избягват атенюираните ваксини (вж. раздел 4.5). Ваксиниране против грип би могло да е от полза за пациента. Лекуващият лекар да се съобрази с националните препоръки за употреба на противогрипни ваксини.

Микофеноловата киселина следва да се прилага с особено внимание при пациенти с активни тежки заболявания на храносмилателната система, тъй като употребата ѝ се свързва с повишена поява на нежелани реакции в храносмилателната система, в това



число, нечести случаи на улцерации с кръвоизлив и перфорации в стомашночревния тракт.

Не се препоръчва едновременна употреба на Myfortic и азатиоприн, тъй като едновременното прилагане на тези лекарства не е било проучвано досега.

Натриевият микофенолат и мофетилвият микофенолат не бива да бъдат безразборно 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 при употребата на Myfortic с други агенти за потискане на имунната система (напр. такролимус) не са били проучени.

Myfortic съдържа лактоза и пациентите, страдащи от редки наследствени проблеми свързани с лактозна непоносимост, лактазен дефицит или нарушена глюкозо-галактозна абсорбция, не бива да приемат това лекарство.

Едновременната употреба на Myfortic и лекарства, които преминават ентерохепатален цикъл, като напр. холестирамин или активен въглен, може да доведат до недостатъчна системна експозиция на микофеноловата киселина и понижена ефикасност.

Myfortic е инозин-монофосфат дехидрогензен (IMPDH) инхибитор. Поради тази причина следва да се избягва приложението му при пациенти с рядък наследствен хипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазен дефицит (HGPRT) като синдром на Леш-Нихан и синдром на Кели-Сийгмилър.

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

Били са наблюдавани следните взаимодействия между МФК и други лекарства.

Ацикловир и ганцикловир: Не бил проучван потенциала за миелосупресия при пациенти, получаващи едновременно Myfortic и ацикловир/ганцикловир. При едновременно приемане на ацикловир/ганцикловир с Myfortic може да се очакват повишени нива на МРАГ, което е възможно да бъде резултат от конкурирането им при тубулната секреция.



Не се очаква клинична значимост на фармакокинетичните промени в МРАГ при пациенти с адекватна бъбречна функция. При наличие на бъбречно заболяване, съществува потенциал за повишение на плазмените МРАГ и концентрацията на ацикловир/ганцикловир; да се следват препоръките за дозиране на ацикловир/ганцикловир и пациентите да се наблюдават внимателно.

Магнезий и алуминий-съдържащи антиацидни продукти: АUC и C_{max} на МФК се понижават съответно с приблизително 37% и 25%, когато едновременно с Myfortic се приложи единична доза антиацидно средство, съдържащо алуминий или магнезий.

Магнезий/алуминий-съдържащите продукти следва да се прилагат с прекъсване за лечение на случайно възникнала диспепсия. Все пак, хроничната, ежедневна употреба на антиацидни продукти съдържащи магнезий/алуминий, едновременно с Myfortic, не се препоръчва поради потенциал за понижаване на експозицията на микофеноловата киселина и понижена ефикасност.

Перорални контрацептиви: При проучване на взаимодействията между ММФ и перорални контрацептиви не са наблюдавани взаимодействия. Като се вземе в предвид метаболитния профил на МФК, не се очакват взаимодействия между Myfortic и пероралните контрацептиви.

Холестирамин и лекарства, които се свързват с жлъчните киселини: Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба на лекарства, които може да се свържат с жлъчните киселини, като например секвестранти на жлъчни киселини или активен въглен, поради потенциала им за понижаване на експозицията на МФК и по този начин понижаване на ефикасността на Myfortic.

Циклоспорин: При проучване при бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние, фармакокинетиката на циклоспорин не се повлиява от steady state дозирането на Myfortic. Когато се приема 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), но точната степен на това понижаване не може да се определи, тъй като подобно взаимодействие не е било



проучено. Все пак, тъй като проучванията на ефикасността са били проведени в комбинация с циклоспорин, това взаимодействие не дава достатъчно основание за промяна в 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.

Живи атенюирани ваксини: Не бива да се прилагат живи ваксини на пациенти с нарушен имунен отговор. Може да се очаква понижен ефект на имунния отговор чрез образуване на антитела.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Препоръчва се терапията с Myfortic да не се инициира преди да се получи отрицателен резултат от тест за бременност. Необходимо е да се назначи адекватен метод за контрацепция преди започване на терапията с Myfortic, по време на терапията с Myfortic, както и 6 седмици след преустановяване на терапията. Необходимо е пациентите 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, при които ползите превишават потенциалните рискове за плода. При жени липсват адекватни клинични данни, но проучванията при животни са показали тератогенен потенциал (ЦНС) (вж. раздел 5.3).

Кърмене

Микофеноловата киселина се екскретира с млякото при кърмещи плъхове. Не е известно дали лекарството се екскретира в човешкото мляко. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции от МФА при кърмачета, Myfortic е противопоказан при кърмачки.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и за използване на машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Механизма на действие и фармакодинамичния профил, както и докладваните до момента нежелани реакции не насочват към поява на подобен ефект.



4.8. Нежелани ефекти

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани в хода на клинични проучвания.

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. раздел 4.4). Лимфопролиферативно заболяване или лимфом се развива при 0.3% от пациентите, получаващи Myfortic в продължение на 1 година. Карцином на кожата с немеланомен произход възниква при 0.8% от пациентите, приемащи Myfortic за период до 1 година; не са възникнали други злокачествени заболявания.

Опортюнистични инфекции

Всички трансплантирани пациенти са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции, като рискът се увеличава с общото имunosупресивно натоварване (вж. раздел 4.4). Най-честите опортюнистични инфекции при *de novo* бъбречно трансплантирани пациенти, получаващи Myfortic едновременно с други имunosупресивни агенти в хода на контролирани клинични проучвания или бъбречно трансплантирани пациенти след 1 година са били цитомегаловирус инфекции, кандидози и херпес симплекс инфекции. Цитомегаловирус инфекциите (серологично, вирема или заболяване) се докладва при 21.6% от *de novo* и при 1.9% от вторично бъбречно трансплантираните пациенти.

Пациенти в напреднала възраст

Обикновено, пациентите в напреднала възраст е възможно да бъдат изложени на повишен риск от нежелани лекарствени реакции поради имunosупресията.

Други нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу съдържа нежеланите реакции възможно или вероятно свързани с Myfortic, докладвани в хода на две фаза III рандомизирани, двойно-слепи, контролирани, мултицентрови проучвания: едното при *de novo* бъбречно трансплантирани пациенти и другото – при вторично трансплантирани пациенти, при които Myfortic е бил използван в доза 1440 mg/ден в продължение на 12 месеца едновременно



микроемулсия и кортикостероиди. Таблицата е съставена в съответствие с класификацията "MedDRA Standard Organ Class".

Нежеланите реакции се изброяват в зависимост от следните категории:

Много чести: $\geq 10\%$ ($\geq 1/10$)

Чести: $\geq 1\%$ и $< 10\%$ ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Нечести: $\geq 0.1\%$ и $< 1\%$ ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)

Редки: $\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$ ($< 1/1000$)

Много редки: ($< 1/10\ 000$)

Система	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестация	Чести	Вирусни, бактериални и гъбични инфекции
	Нечести	Раневи инфекции, сепсис*, остеомиелит*
Нарушения в кръвоносната и лимфната система	Много чести	Левкопения
	Чести	Анемия, тромбоцитопения
	Нечести	Лимфоцеле*, лимфопения*, неутропения*, лимфаденопатия*
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Тремор, безсъние*
Дихателни, торакални и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица
	Нечести	Белодробна конгестия*, хриптене*
Гастроинтестинални нарушения	Много чести	Диария
	Чести	Подуване на корема, коремна болка, чувствителност на корема, запек, диспепсия, газове, гастрит, диария, гадене, повръщане
	Нечести	Панкреатит, еруктация*, лош дъх*, илеус*, езофагит*, пептична язва*, субилеус*, промяна в оцветяването на езика*, гастроинтестинален кръвоизлив*, сухота в устата*, гастроезофагеален рефлукс*, гингивална хиперплазия*, перитонит*
Общи нарушения и състояния е мястото на прилагане	Чести	Умора, пирексия
	Нечести	Грипоподобни състояния, едем на долните крайници*, болка*, слабост*
Метаболитни и хранителни нарушения	Нечести	Анорексия, хиперлипидемия, захарен диабет*, хиперхолестеролемия*, хиперфосфатемия*
Кожа и кожни придатъци	Нечести	Алоpecia, контузия*
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Абнормални тестове на чернодробната функция
Сърдечносъдови нарушения	Нечести	Тахикардия, пулмонарен едем*, камерни екстрасистоли*



Нарушения в очите	Нечести	Конюнктивит*, замъглено виждане*
Мускулноскелетни, свързващи тъкани и костни нарушения	Нечести	Артрит*
Доброкачествени и злокачествени неоплазми	Нечести	Кожен папилом Базоцелуларен карцином*, саркома на Капоза, лимфопролиферативно нарушение*, карцином на сквамозите клетки*
Бъбречни и уринарни нарушения	Чести	Повишени нива на креатинин в кръвта
	Нечести	Бъбречна тубулна некроза*, уретална стриктура*
Репродуктивна система и нарушения в гърдите	Нечести	Импотентност*

* Възникнали само при един пациент (от 362).

Забележка: Бъбречно трансплантираните пациенти са били лекувани с 1440 mg Myfortic дневно в продължение на една година. Наблюдава се подобен профил при новотрансплантирани пациенти и при популацията на пациентите на поддържащо лечение въпреки, че степента на поява показва по-ниски стойности при пациентите на поддържащо лечение.

Следните нежелани лекарствени реакции се свързват с микофеловата киселина и нейните производни (в това число мофетил микофенолат) като ефект на класа:

Стомашночревни: колит, цитомегаловирусен гастрит, чревна перфорация, стомашни язви, дуоденални язви.

Нарушения, свързани с потискане на имунната система: тежки, понякога опасни за живота инфекции, в това число менингити, инфекциозен ендокардит, туберкулоза и атипични микобактериални инфекции.

Хематологични: неутропения, панцитопения.

4.9. Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране с Myfortic при хора. Въпреки, че може да се използва диализа за отстраняване на неактивния метаболит MPAG, не бива да се очаква отстраняване на клинично значими количества от активния компонент на микофеноловата киселина. Това до голяма степен се дължи на високите стойности на свързване на МФК с плазмените протеини – 97%. Секвестрантите на жлъчни киселини, като холестирамин, може да понижат системната експозиция на МФК като се намесят в ентерохепаталния цикъл.



5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресивен агент.

АТС-код: L04 AA 06.

МФК е potentен, 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-potentен 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 експозицията на МФК. При бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние на имуносупресивна терапия с циклоспорин, стомашночревната абсорбция на МФК е била 93% и абсолютната бионаличност е била 72%. Фармакокинетиката на Myfortic е дозозависима и линейна при дози от 180 до 2160 mg.

При сравняване на прием на еднократна доза Myfortic от 720 mg на гладно и след хране с високо съдържание на мазнини (55 g мазнини, 1000 kcal) не се наблюдава промяна в системната експозиция на МФК (AUC), която е най-показателният 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. Все пак, този ефект не е показал клинична значимост.



Разпределение

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

Отделяне

Полуживотът на МФК е приблизително 12 часа и 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, и неговият клирънс 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 в чревната флора. МФК, която е резултат от 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 бъбречнотрансплантирани 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 МФК и



C_{max} 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_{max}^* (часа)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC 0 - 12 ($\mu\text{g}\cdot\text{часа}/\text{mL}$)
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_{max}^* (часа)	C_{max} ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	AUC 0 - 12 ($\mu\text{g}\cdot\text{часа}/\text{mL}$)
	720 mg	1.5	18.9 (7.9)	57.4 (15.0)
Деца 450 mg/m ² единична доза (Проучване ERLB 0106) n = 16	Доза	T_{max}^* (часа)	C_{max} ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	AUC 0 - 12 ($\mu\text{g}\cdot\text{часа}/\text{mL}$)
	450 mg/m ²	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. Клирънс 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 жлъчна цироза може да има различен ефект.

Деца и подрастващи

Наличните данни за употребата на Myfortic при деца и подрастващи са ограничени. В по-горе представената таблица са посочени средните стойности (стандартно отклонение), наблюдавани при фармакокинетика на МФК при бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние (на възраст от 5 до 16 години), чиято имунна система се потиска с циклоsporин. Средните AUC стойности за МФК при доза от 450 mg/m² са подобни на тези, измерени при възрастни пациенти, получаващи 720 mg Myfortic. Средният привиден клирънс на МФК е приблизително 6.7 L/час/m².

Пол

Не съществуват клинично значими различия в стойностите на фармакокинетиката 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

Кръвотворната и лимфната системи са първично засегнати при токсикологични проучвания с многократни дози натриев микофенолат при мишки и плъхове. Тези ефекти са възникнали при системна експозиция при по-ниски или еквивалентни нива 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. Профила на неклинична токсичност на натриевия микофенолат показва връзка с нежеланите реакции, наблюдавани в хода на клинични проучвания при хора, по настоящем предоставят данни за безопасност, които са по-тясно свързани с популацията пациенти (вж. раздел 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.

Натриевият микофенолат 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.

Натриевият микофенолат няма ефект върху плодовитостта на мъжките или женски плъхове в дози по-ниски от тези, при които се наблюдава обща токсичност и ембриотоксичност.

В проучване на тератогенността на натриев микофенолат при плъхове, в доза от 1 mg/kg, са били наблюдавани малформации в потомството, в това число анофталмия, черепна или пъпна херния. Системната експозиция при тази доза е била 0.05 пъти от клиничната експозиция, наблюдавана при доза от 1440 mg/ден Myfortic (вж. раздел 4.6)

6. Фармацевтични особености

6.1. Списък на помощните вещества

Maize starch, povidone, crospovidone, lactose anhydrous, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate.

Покритие: hypromellose phthalate, titanium dioxide (E 171), iron oxide yellow (E 172), indigo carmine (E 132)

6.2. Несъвместимости

Не са познати.

6.3. Срок на годност

36 месеца.

6.4. Специални мерки при съхранение

Да не се съхранява над 30° C.



Да се съхранява в оригиналната опаковка, с цел предпазване от влага и светлина.

6.5. Състав и съдържание на опаковката

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

6.6. Инструкции за използване

Таблетките Myfortic не трябва да се чупят, за да се запази целостта на стомашно устойчивата обвивка тъй като натриевият микофенолат показва тератогенни свойства при плъхове и зайци.

7. Притежател на разрешение за употреба и производители

Притежател на разрешение за употреба

Novartis Pharma Services Inc.

Lichtstrasse 35,

CH – 4056 Basel, Switzerland

Производители

Novartis Pharma S.A.S.

Site Industriel, 26 rue de la Chapelle, B.P. 349

F-68330 Huningue, France

Novartis Pharma Stein AG

Schaffhauserstrasse

CH-4332 Stein,

Switzerland

8. Регистрационен номер – 2005056 (Myfortic gastro-resistant tabl. 180 mg); 2005057 (Myfortic gastro-resistant tabl. 360 mg).

9. Дата на първото разрешение за употреба в България - 04 февруари 2005

10. Последна редакция на текста - 01 юли 2005 г.

11. Представител на притежателя на разрешението за употреба в България



Novartis Pharma Services Inc.

Бизнес парк София,

Сгр. 11А, Младост 4,

1715 София, България

Тел.: 02/ 976 98 28

Факс: 02/ 976 98 29

