

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мифортик 180 mg стомашно-устойчиви таблетки
Myfortic 180 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие

Лактоза: 45 mg в една таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Бледозелена, филмирана кръгла таблетка, със скосени ръбове и гравирани надпис "С" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мифортик е показан в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за профилактика на остро отхвърляне на трансплантат при възрастни пациенти с алогенни бъбречни трансплантанти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

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

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

Специални популации

Педиатрична популация

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

Пациенти в старческа възраст

Препоръчваната доза за пациенти в старческа възраст е 720 mg два пъти дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050056
Разрешение №	67290 05-12-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Пациенти с бъбречно увреждане

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

Пациентите с тежки бъбречни нарушения (скорост на гломерулна филтрация $<25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) трябва да бъдат наблюдавани внимателно и дневната доза Мифортик не трябва да надвишава 1 440 mg.

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Лечение при епизоди на отхвърляне

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

Начин на приложение

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

За да се запази целостта на стомашно-устойчивата обвивка, таблетките Мифортик не бива да се чупят. В случай, че е необходимо счупване на таблетките Мифортик, да се избягва вдишването или директния контакт на праха с кожата или лигавиците. В случай на контакт, измийте се старателно със сапун и вода; изплакнете очите с чиста вода. Това се налага поради тератогенните ефекти на микофенолат.

4.3 Противопоказания

Мифортик не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към натриев микофенолат, микофенолова киселина, микофенолат мофетил или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Мифортик не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват високо ефективни методи на контрацепция.

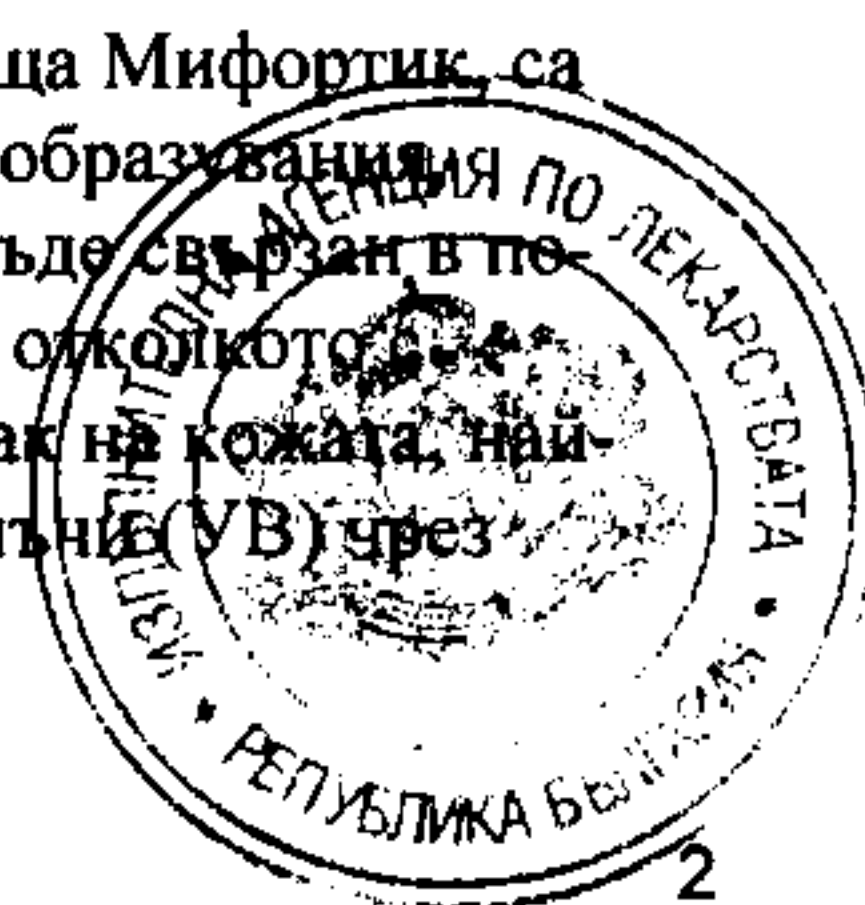
Не трябва да се започва лечение с Мифортик при жени с детероден потенциал преди получаването на отрицателен тест за бременност, за да се избегне нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.6).

Мифортик не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато няма подходящо алтернативно лечение, което да предотврати отхвърлянето на трансплантанта (вж. точка 4.6).

Мифортик не трябва да се назначава на жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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



Пациентите, приемащи Мифортик, трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всяка поява на инфекция, необясними кръвонасядания, кървене или някаква друга проява на потисната костно-мозъчна функция.

Пациентите, лекувани с имуносупресанти, включително Мифортик, са с повишен риск за опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозойни), фатални инфекции и сепсис (вж. точка 4.8). Сред опортюнистичните инфекции са свързаната с ВК вирус нефропатия и свързаната с JC вирус прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ). Тези инфекции често са свързани с високо общо ниво на имуносупресия и могат да доведат до сериозни или фатални заболявания, които лекарите трябва да имат предвид в диференциално-диагностично отношение при имуносупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Микофеноловата киселина има цитостатичен ефект върху В- и Т-лимфоцитите, поради което е възможно по-тежко протичане на COVID-19 и трябва да се обмислят възможности за предприемане на съответни клинични мерки.

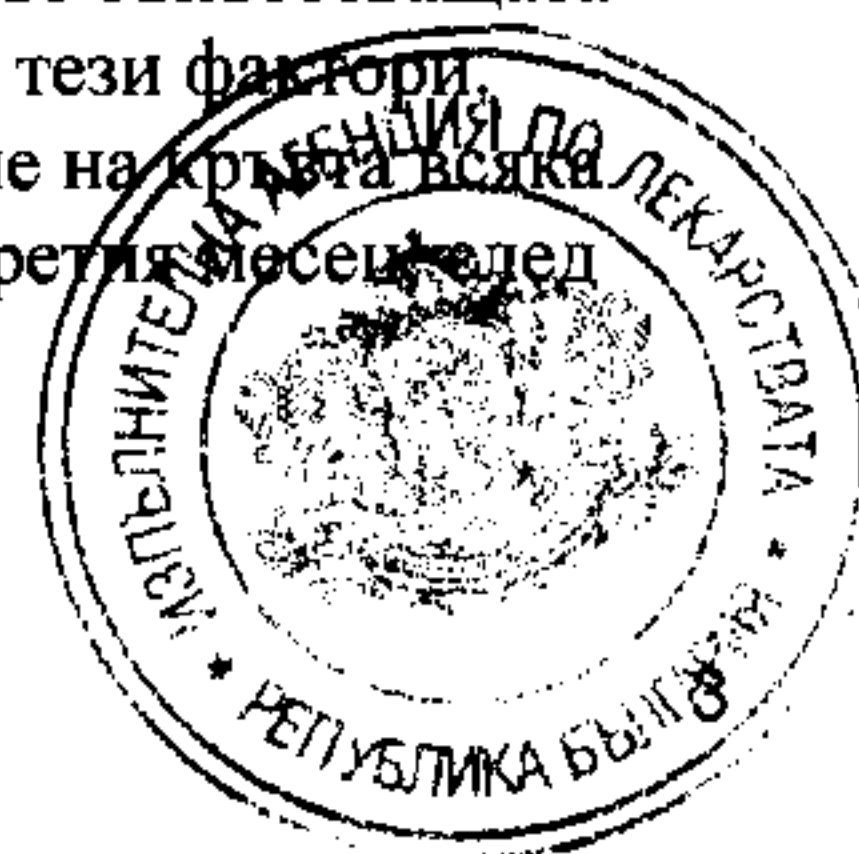
Съобщавани са случаи на хипогамаглобулинемия във връзка с повтарящи се инфекции при пациенти, получаващи Мифортик в комбинация с други имуносупресанти. В някои от тези случаи преминаването от лечение с производни на МФК към лечение с алтернативен имуносупресант води до нормализиране на серумните нива на IgG. Серумните нива на имуноглобулините при пациенти, приемащи Мифортик, които развиват повтарящи се инфекции, трябва да бъдат проследявани. В случаи на продължителна, клинично значима хипогамаглобулинемия, трябва да се обмисли подходящ клиничен подход, като се вземе предвид мощния цитостатичен ефект, който микофенолова киселина оказва върху Т- и В-лимфоцити.

Съобщавани са случаи на бронхиектазии при пациенти, получаващи Мифортик в комбинация с други имуносупресанти. В някои от тези случаи преминаването от лечение с производни на МФК към лечение с друг имуносупресант води до подобряване на респираторните симптоми. Рискът за развитие на бронхиектазии може да е свързан с хипогамаглобулинемията или с директен ефект върху белия дроб. Съобщавани са също така изолирани случаи на интерстициално белодробно заболяване (вж. точка 4.8). Препоръчително е пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми като кашлица и задух, да бъдат изследвани за данни за подлежащо интерстициално белодробно заболяване.

При пациенти, лекувани с имуносупресанти, включително производните на микофеноловата киселина (МФК), Мифортик и микофенолат мофетил (ММФ), се докладва реактивиране на хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV) инфекции. Препоръчва се наблюдение на инфектираните пациенти за клинични и лабораторни признаци на активна HBV или HCV инфекция.

Има съобщения за случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с производни на МФК (включващи микофенолат мофетил и микофенолат натрий) в комбинация с други имуносупресанти. Механизмът, по който производните на МФК предизвикват ЧАЧКК е неизвестен. ЧАЧКК може да претърпи обратно развитие при намаляване на дозата или при прекъсване на терапията. При трансплантирани реципиенти промени по отношение на терапията с Мифортик трябва да се предприемат само при съответната супервизия, за да се намали риска от отхвърляне на присадката (вж. точка 4.8).

Пациентите, получаващи Мифортик, следва да бъдат наблюдавани внимателно за поява на кръвна дискразия (нарушения в кръвната картина) (напр. неутропения или анемия – вж. точка 4.8), която може да е свързана с действието на микофеноловата киселина, със съпътстващата терапия, с вирусни инфекции или да възникне в резултат на комбинация от тези фактори. Пациентите, приемащи Мифортик, трябва да бъдат подлагани на изследване на кръвта всяка седмица през първия месец на терапията, два пъти месечно през втория и третия месец след това веднъж месечно през първата година.



Ако се развие кръвна дискразия (напр. неутропения с абсолютен брой неутрофили под $1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ или анемия) може да се наложи да се прекъсне или преустанови терапията с Мифортик.

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

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

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

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

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

Мифортик е бил прилаган в комбинация с кортикостероиди и циклоспорин.

Има ограничен опит по отношение на едновременната употреба с продукти за индукционна терапия като анти-Т-лимфоцитен глобулин или базиликсимаб. Ефикасността и безопасността на Мифортик при употреба с други средства за потискане на имунната система, като например такролимус, не са проучени.

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

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

Не трябва да се започва лечение с Мифортик преди да се получи отрицателен резултат от тест за бременност. Необходимо е да се използва ефективен метод за контрацепция преди започване на терапия с Мифортик, по време на терапията с Мифортик, както и 6 седмици след преустановяване на терапията (вж. точка 4.6).

Тератогенни ефекти

Микофенолат е мощен тератоген при хора. Съобщава се за спонтанни аборти (с честота от 45 до 49%) и вродени малформации (с изчислена честота от 23 до 27%) след експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност. Поради тази причина Мифортик е противопоказан при бременност, освен в случаите, когато няма по-подходящо алтернативно лечение, което да предотврати отхвърлянето на трансплантанта. Пациентите жени с детероден потенциал трябва да бъдат наясно с рисковете и да следват препоръките, предоставени в точка 4.6. (напр. методи за контрацепция, тестове за бременност) преди, по време и след лечението с Мифортик. Лекарите трябва да се уверят, че жените, приемащи микофенолат, разбират риска от увреждане на плода, нуждата от ефективна контрацепция и нуждата да се консултират незабавно с техния лекар в случай на възможна бременност.



Контрацепция (вж. точка 4.6)

Поради силните клинични доказателства, показващи висок риск от аборт и вродени малформации при използване на микофенолат мофетил при бременност, трябва да се положат всички усилия, за да се избегне бременност по време на лечението. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3) преди започване на лечението с Мифортик, по време на лечението и в продължение на шест седмици след спиране на лечението; освен ако не е избрано въздържанието като метод за контрацепция. За предпочитане е да се приложат две допълващи се форми на контрацепция едновременно, за да се сведе до минимум възможността за неуспех на контрацепцията и нежелана бременност.

За съвет за контрацепция при мъже вижте точка 4.6.

Обучителни материали

За да подпомогне пациентите при избягването на фетална експозиция на микофенолат и да предостави допълнителна важна информация, свързана с безопасността, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. Обучителните материали ще бъдат в подкрепа на предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще дават препоръки за необходимостта от контрацепция преди започване на терапията и ще потвърждават необходимостта от провеждане на тестове за бременност. Цялата информация за пациента относно тератогенния риск и необходимите мерки за предотвратяване на бременност трябва да бъде предоставена от лекаря на жените с детероден потенциал, а когато е необходимо и на мъжете.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението и в продължение на поне 6 седмици след спиране на приема на микофенолат. Мъжете не трябва да даряват сперма по време на лечението и в продължение на поне 90 дни след спиране на приема на микофенолат.

Мифортик съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 13 mg натрий на таблетка Мифортик 180 mg, които са еквивалентни на 0,65% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Помощно вещество с известно действие:

Мифортик съдържа лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не бива да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Наблюдавани са следните взаимодействия между МФК и други лекарствени продукти:

Ацикловир и ганцикловир

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

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



Гастропротектори:

Магнезий и алуминий-съдържащи антиацидни продукти:

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

Инхибитори на протонната помпа:

При здрави доброволци не са наблюдавани промени във фармакокинетиката на МФК при едновременното прилагане на Мифортик и пантопразол 40 mg даван два пъти дневно през предходните четири дни. Няма налична информация за други инхибитори на протонната помпа, давани във високи дози.

Перорални контрацептиви

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

Холестирамин и лекарства, които свързват жлъчните киселини

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

Циклоспорин

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

Такролимус

В рамките на кръстосано проучване на калциневринови инхибитори при бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние, steady-state фармакокинетиката на Мифортик е определяна в хода на лечение с Neoral и такролимус. Средната стойност на AUC на МФК е била 19% по-висока (90% CI: -3, +47), докато средната стойност на AUC на ГМФК е била около 30% по-ниска (90% CI: 16, 42) при лечение с такролимус, сравнено с лечение с Neoral. Освен това стойността на AUC intra-subject променливата на МФК е била два пъти по-висока при преминаването от лечение с Neoral към лечение с такролимус. Лекарите трябва да имат предвид това повишаване на AUC на МФК и променливата, което налага корекция на дозата Мифортик според клиничния случай. Когато се планира преминаване от един калциневринов инхибитор към друг, трябва да се извърши внимателен клиничен мониторинг.

Живи ваксини

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



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3) преди да започнат терапия с Мифортик, по време на лечението и в продължение на шест седмици след преустановяване на лечението, освен ако избраният метод на контрацепция е въздържание. За предпочитане е да се приложат едновременно две допълващи се форми на контрацепция.

Бременност

Мифортик е противопоказан по време на бременност, освен в случаите, в които липсва подходящо алтернативно лечение, което да предотврати отхвърлянето на трансплантата. Не трябва да се започва лечение преди получаването на отрицателен резултат от тест за бременност, за да се избегне нежелана употреба по време на бременност.

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат запознати с повишения риск от загуба на плода и възникване на вродени малформации при започване на лечението и трябва да бъдат консултирани относно превенцията на бременност и планирането на бременност.

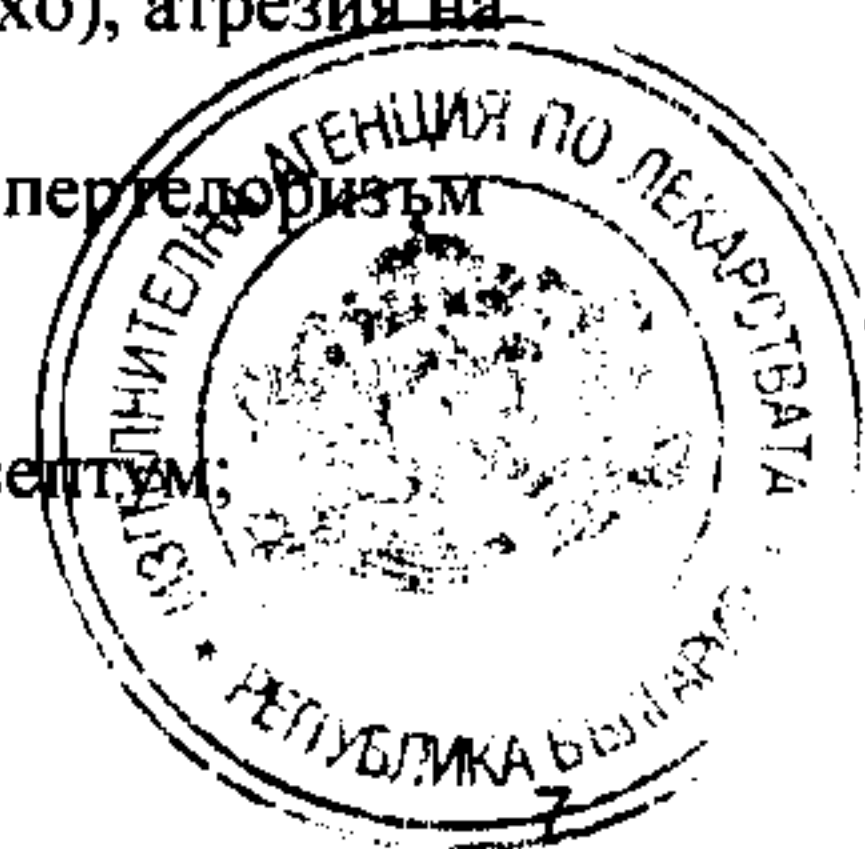
Преди започване на лечение с Мифортик, жените с детероден потенциал трябва да имат два отрицателни резултата от серумен или уринен тест за бременност с чувствителност най-малко 25 mIU/ml, за да се избегне нежелана експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се 8 – 10 дни след първия тест да се извърши втори тест. При трансплантация на органи от починали донори, ако не е възможно да се извършат два теста през 8-10 дни преди да се започне лечението (поради времето, свързано с наличността на органите за трансплантация), тест за бременност трябва да се извърши непосредствено преди започване на лечението, а още един тест да се направи след 8-10 дни. Тестовите за бременност трябва да бъдат повтаряни според клиничните нужди (напр. ако се съобщи за пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да бъдат обсъдени с пациента. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен човешки тератоген, който увеличава риска от спонтанни аборти и вродени малформации, в случай на експозиция по време на бременност:

- Спонтанни аборти се съобщават при 45 до 49% от бременните жени, изложени на микофенолат мофетил, спрямо честота между 12 и 33%, съобщена при пациентите с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на литературните съобщения, малформации възникват при 23 до 27% от живородените деца на жени, изложени на микофенолат мофетил по време на бременността (спрямо 2 до 3 % от живородените деца в общата популация и приблизително 4 до 5% от живородените деца на пациенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имunosупресори различни от микофенолат мофетил).

Наблюдавани са вродени малформации, включително множествени малформации, по време на постмаркетинговия период при деца на пациенти, изложени на Мифортик в комбинация с други имunosупресори по време на бременността. Най-често съобщавани са следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. неправилно оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето, микрогнатия и хипертelorизъм на орбитите;
- Аномалии на окото (напр. колобома);
- Вродено сърдечно заболяване, като дефекти на предсърдния и камерния септум;
- Малформации на пръстите (напр. полидактилия, синдактилия);



- Трахео-езофагеални малформации (напр. атрезия на хранопровода);
- Малформации на нервната система, като спина бифида;
- Бъбречни аномалии.

В допълнение, има изолирани съобщения за наличие на следните малформации:

- Микрофталмия;
- Вродена киста на хороидния плексус;
- Агенезия на септум пелуцидум;
- Агенезия на олфакторния нерв.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Мъже

Ограничените клинични данни не показват повишен риск от малформации или аборт след експозиция на бащата на микофенолат мофетил.

МРА е мощен тератоген. Не е известно дали МРА присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество МРА, което потенциално може да се пренесе в жена, е толкова ниско, че би било много малко вероятно да окаже ефект. При проучвания при животни е доказано, че микофенолат е генотоксичен в концентрации само малко надхвърлящи терапевтичните експозиции при хора, така че рискът от генотоксични ефекти върху сперматозоидите не може да се изключи напълно.

Поради това се препоръчват следните предпазни мерки: препоръчва се сексуално активните пациенти мъже или техните партньорки да използват надеждна контрацепция по време на лечението на пациента мъж и в продължение най-малко на 90 дни след прекратяване приема на микофенолат. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради вероятността от поява на сериозни нежелани реакции към МФК при кърмачетата, Мифортик е противопоказан при жени, които кърмят (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани специфични изпитвания с Мифортик при хора за оценка на ефектите върху фертилитета. В изпитване на мъжкия и женския фертилитет при плъхове не са наблюдавани ефекти до доза съответно 40 mg/kg и 20 mg/kg (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

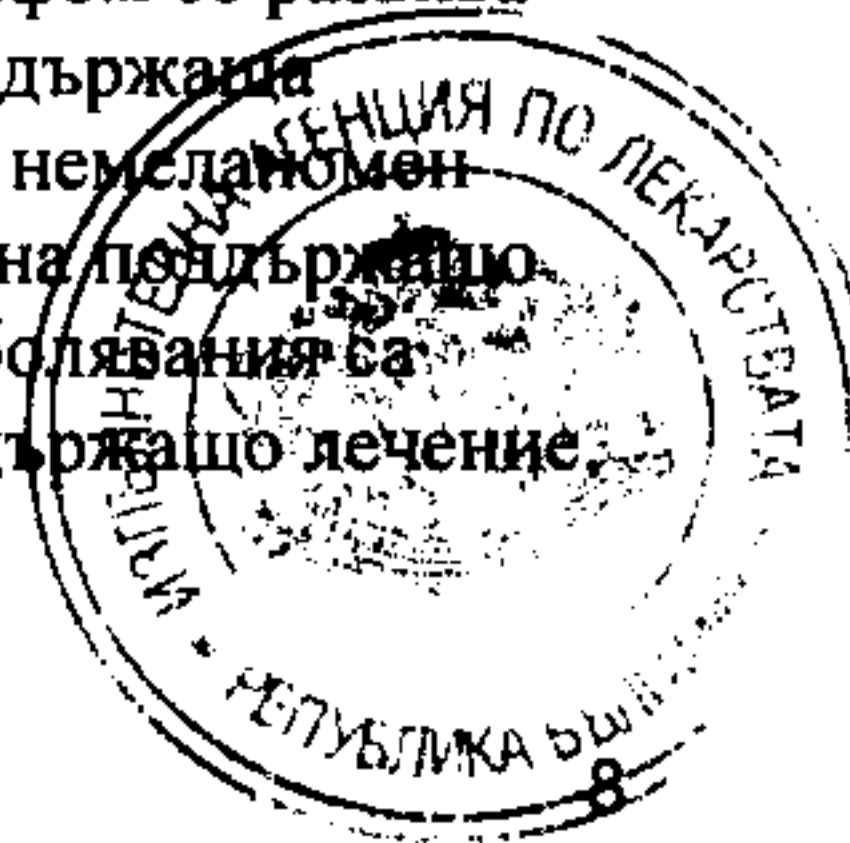
Мифортик повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В хода на клинични проучвания са наблюдавани следните нежелани реакции:

Злокачествени образувания

Пациентите на имunosупресивна терапия, включваща комбинация от лекарства, в това число и МФК, са изложени на повишен риск от поява на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4). Лимфопролиферативно заболяване или лимфом се развива при 2-ма (0,9%) от *de novo* пациентите и при 2-ма от пациентите (1,3%) на поддържаща терапия, получаващи Мифортик за период до 1 година. Карцином на кожата с несланомен произход възниква при 0,9% от *de novo* пациентите и при 1,8% от пациентите на поддържащо лечение, приемащи Мифортик за период до 1 година; други злокачествени заболявания са възникнали при 0,5% от *de novo* пациентите и при 0,6% от пациентите на поддържащо лечение.



Опортюнистични инфекции

Всички трансплантирани пациенти са изложени на повишен риск от възникване на опортюнистични инфекции, като рискът се увеличава с общото имуносупресивно натоварване (вж. точка 4.4). Най-честите опортюнистични инфекции при *de novo* бъбречно трансплантирани пациенти, получаващи Мифортик едновременно с други имуносупресивни агенти, в контролирани клинични проучвания при бъбречно трансплантирани пациенти, проследявани 1 година след трансплантацията са: цитомегаловирусни инфекции (CMV), кандидози и херпес симплекс инфекции. Цитомегаловирусни инфекциите (серологично доказани, виремия или заболяване) се съобщават при 21,6% от *de novo* и при 1,9% от бъбречно трансплантираните пациенти на поддържащо лечение.

Пациенти в старческа възраст

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

Други нежелани лекарствени реакции

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

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

Много чести: ($\geq 1/10$)
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: ($<1/10\,000$)

Таблица 1

Инфекции и инфестации

Много чести: вирусни, бактериални и гъбични инфекции
Чести: инфекции на горните дихателни пътища, пневмония
Нечести: раневи инфекции, сепсис*, остеомиелит*

Доброкачествени, злокачествени и неопределени неоплазми (включително кисти и полипи)

Нечести кожен папилом*, базалноклетъчен карцином*, сарком на Капоши*, лимфопрлиферативни нарушения, плоскоклетъчен карцином*

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: левкопения
Чести: анемия, тромбоцитопения
Нечести: лимфопения*, неутропения*, лимфаденопатия*

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: хипокалциемия, хипокалиемия, хиперурикемия
Чести: хиперкалиемия, хипомагнезиемия
Нечести: анорексия, хиперлипидемия, захарен диабет*, хиперхолестеролемия*, хипофосфатемия

Психични нарушения

Много чести: безпокойство
Нечести: необичайни сънища*, измамни възприятия*, безсъние*



Нарушения на нервната система

Чести:	замаяност, главоболие
Нечести:	тремор

Нарушения на очите

Нечести:	конюнктивит*, замъглено виждане*
----------	----------------------------------

Сърдечни нарушения

Нечести:	тахикардия, камерни екстрасистоли
----------	-----------------------------------

Съдови нарушения

Много чести:	хипертония
Чести:	хипотония
Нечести:	лимфоцеле*

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести:	кашлица, задух
Нечести:	интерстициално белодробно заболяване, белодробен застой*, хриптене*, белодробен оток*

Стомашно-чревни нарушения

Много чести:	диария
Чести:	подуване на корема, коремна болка, запек, диспепсия, газове, гастрит, гадене, повръщане
Нечести:	чувствителност на корема, гастроинтестинален кръвоизлив, еруктация, лош дъх*, илеус*, язва на устната*, езофагит*, субилеус*, обезцветяване на езика*, сухота в устата*, гастроезофагеална рефлуксна болест*, гингивална хиперплазия*, панкреатит, запушване на паротидния канал*, пептична язва*, перитонит*

Хепато-билиарни нарушения

Чести:	отклонения в изследванията за чернодробна функция
--------	---

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	акне, пруритус
Нечести:	алопеция

Нарушения на мускулно-скелетната система

Много чести:	артралгия
Чести:	миалгия
Нечести:	артрит*, болки в гърба*, мускулни крампи

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести:	повишени стойности на креатинин в кръвта
Нечести:	хематурия*, бъбречна тубулна некроза*, стриктура на уретрата

Нарушения на репродуктивната система и гърдите

Нечести:	импотентност*
----------	---------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	астения, умора, периферен оток, пирексия
Нечести:	грипо-подобни симптоми, отоци на долните крайници*, болка, скованост*, жажда*, слабост*

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция

Нечести:	контузия*
----------	-----------

* Събитието е докладвано само при един пациент (от общо 372).



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

Нежелани лекарствени реакции от постмаркетинговия опит:

Нарушения на кръвта и лимфната система: Агранулоцитоза

Нарушения на имунната система: Реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Обрив

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: Остър възпалителен синдром, свързан с инхибитори на пуриновия синтез *de novo*, с честота "нечести", се описва в постмаркетинговия опит като парадоксална провъзпалителна реакция, която се асоциира с микофенолат мофетил и микофенолова киселина, и се характеризира с фебрилитет, артралгия, артрит, мускулна болка и повишени възпалителни маркери. Описаните в литературата случаи са демонстрирали бързо подобрене след преустановяване на лекарствения продукт.

С производните на МФК се свързват следните нежелани лекарствени реакции, като ефект на лекарствения клас:

Инфекции и инфестации:

Тежки, понякога животозастрашаващи инфекции, в това число менингити, инфекциозен ендокардит, туберкулоза и атипични микобактериални инфекции. Има съобщения за случаи на ВК вирус асоциирана нефропатия, както и на JC вирус асоциирана прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), докладвани при пациенти, лекувани с имуносупресанти, включително Мифортик (вж. точка 4.4).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Неутропения, панцитопения.

Има съобщения за случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с производни на МФК (вж. точка 4.4).

Нарушения на имунната система:

Съобщавани са случаи на хипогамаглобулинемия при пациенти, приемащи Мифортик в комбинация с други имуносупресанти.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Съобщавани са изолирани случаи на интерстициално белодробно заболяване при пациенти, приемащи Мифортик в комбинация с други имуносупресанти. Съобщавани са също случаи на бронхиектазии при комбиниране с други имуносупресанти.

Изолирани случаи на променена морфология на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet са били наблюдавани при пациенти, лекувани с производни на МФК. Тези промени не са свързани с нарушения във функцията на неутрофилите. Тези промени могат да наведат на мисълта за „олевяване“ на неутрофилите при хематологични изследвания, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имуносупресирани пациенти, като тези на лечение с Мифортик.

Стомашно-чревни нарушения:

Колит, цитомегаловирусен гастрит, чревна перфорация, стомашни язви, дуоденални язви.



Бременност, пуерпериум и перинатални състояния:

Съобщават се случаи на спонтанен аборт при пациенти, изложени на микофенолат, предимно през първия триместър (вж. точка 4.6).

Вродени заболявания:

Наблюдавани са вродени малформации по време на постмаркетинговия период при деца на пациенти, изложени на микофенолат в комбинация с други имunosупресори (вж. точка 4.6).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националния регулаторен орган на адрес:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има съобщения за умишлено или случайно предозиране с Мифортик, като не всички пациенти са получили съответни нежелани реакции.

В случаите на предозиране, при които се съобщава за нежелани реакции, те попадат в рамките на познатия профил на безопасност на класа (главно нарушения на кръвта, сепсис...) (вж. точки 4.4 и 4.8).

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресивен агент, АТС код: L04AA06.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием, натриевият микофенолат се абсорбира във висока степен. Поради стомашно-устойчивото покритие, времето за достигане на максимална концентрация (T_{max}) на МФК е приблизително 1,5 – 2 часа. Приблизително 10% от всички сутрешни



фармакокинетични профили показват забавяне в достигането на T_{max} , понякога до няколко часа, без да повлияват 24-часовата/дневната експозиция на МФК.

При бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние на имunosупресивна терапия с циклоспорин, стомашно-чревната абсорбция на МФК е била 93% и абсолютната бионаличност - 72%. Фармакокинетиката на Мифортик е дозозависима и линейна при дози от 180 до 2 160 mg.

При сравняване приема на еднократна доза Мифортик от 720 mg на гладно и след хранене с високо съдържание на мазнини (55 g мазнини, 1 000 калории) не се наблюдава промяна в системната експозиция на МФК (AUC), която е най-показателния фармакокинетичен параметър, свързан с ефикасността. Все пак се наблюдава 33% понижение на максималната концентрация на МФК (C_{max}). Освен това, стойностите на T_{lag} и T_{max} са забавени средно с 3-5 часа, като при няколко пациента се наблюдава T_{max} след >15 часа. Ефектът на храната върху Мифортик може да доведе до припокриване на абсорбцията от един до друг дозов интервал, въпреки че този ефект не е показал клинична значимост.

Разпределение

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

Биотрансформация

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 бъбречно трансплантирани пациенти в стабилно състояние, чиято имунна система се потиска с помощта на циклоспорин, приблизително 28% от перорално приетата доза Мифортик се преобразува до ГМФК в хода на пред-системен метаболизъм. Полуживотът на ГМФК е по-дълъг от полуживота на МФК, приблизително 16 часа, а клирънсът му е 0,45 l/час.

Елиминиране

Полуживотът на МФК е приблизително 12 часа, а клирънсът е 8,6 l/час. Въпреки, че в урината са налични пренебрежимо малки количества МФК (<1,0%), по-голямата част от МФК се елиминира с урината под формата на ГМФК. ГМФК, екскретиран с жлъчката, е подложен на деконюгация от чревната флора. МФК, която е получена в резултат на тази деконюгация, може отново да се абсорбира. Приблизително 6-8 часа след приемането на доза Мифортик може да се измери втори пик в концентрацията на МФК, който се дължи именно на реабсорбцията на деконюгираната МФК. Има голяма вариабилност при най-ниските нива на МФК, присъщи на продукти, съдържащи МФК, а високи сутрешни нива ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) са наблюдавани при около 2% от пациентите, лекувани с Мифортик. Въпреки това, при различните проучвания, AUC в steady state (0-12ч), което е показателно за цялостната експозиция, показва по-ниска вариабилност от тази, съответстваща на C_{trough} .

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

В таблица 2 са посочени средните фармакокинетични параметри за МФК след прием на Мифортик. В ранния период след трансплантация, средните стойности на AUC и C_{max} на МФК са приблизително наполовина по-ниски от измерените шест месеца след трансплантация.



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

Възрастни, дългосрочно, многократно прилагане 720 mg два пъти дневно (Проучване ERL B301) n=48	Доза	T _{max} * (часа)	C _{max} (µg/ml)	AUC 0 - 12 (µg.часа/ml)
14 дни след трансплантация	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 месеца след трансплантация	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 месеца след трансплантация	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Възрастни, дългосрочно, многократно прилагане 720 mg два пъти дневно 18 месеца след трансплантация (Проучване ERL B302) n= 18	Доза	T _{max} * (часа)	C _{max} (µg/ml)	AUC 0 - 12 (µg.часа/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Деца 450 mg/m ² единична доза (Проучване ERL 0106) n = 16	Доза	T _{max} * (часа)	C _{max} (µg/ml)	AUC 0 - ∞ (µg.часа/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. Клирънсът, както на МФК, така и на ГМФК, не се повлиява от хемодиализа. Свободната МФК също може значително да се повиши при наличие на бъбречна недостатъчност. Това може да се дължи на понижено свързване на МФК с плазмените протеини в присъствието на висока концентрация на урея в кръвта.

Чернодробна недостатъчност

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

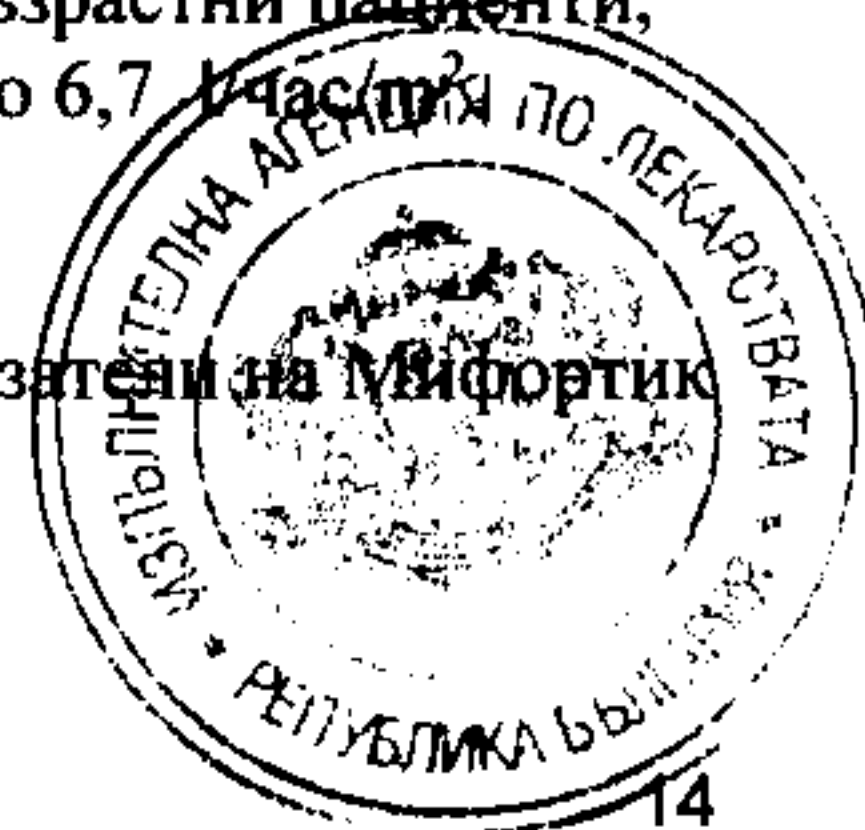
Педиатрична популация

Данните за употребата на Мифортик при деца и юноши са ограничени.

В таблица 2 по-горе са посочени средните стойности (SD), наблюдавани при фармакокинетика на МФК при бъбречно трансплантирани педиатрични пациенти в стабилно състояние (на възраст 5-16 години), чиято имунна система се потиска с циклоспорин. Средните AUC стойности за МФК при доза 450 mg/m² са подобни на тези, измерени при възрастни пациенти, получаващи 720 mg Мифортик. Средният клирънс на МФК е приблизително 6,7 l/час/m².

Пол

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



Пациенти в старческа възраст

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

В хода на токсикологични проучвания с многократни дози натриев микофенолат при мишки и плъхове, първично засегнати са кръвотворната и лимфната системи. Апластична, регенеративна анемия е идентифицирана като дозо-лимитираща токсичност при гризачи, изложени на МФК. Оценка на миелограмите показва явен спад на еритроидните клетки (полихроматични еритробласти и нормобласти) и дозо-зависимо уголемяване на далака и увеличаване на екстрамедуларната хемопоеза. Ефектите възникват при нива на системна експозиция по-ниски или еквивалентни на тези при клинична експозиция в препоръчваната доза 1 440 mg/ден Мифортик 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 препоръчваните дози.

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

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

Микофеноловата киселина (като натриева сол) не показва туморогенност при плъхове и мишки. Най-високата проучвана доза в изследвания на канцерогеност при животни води до приблизително 0,6-5 пъти повишение на системната експозиция (AUC или C_{max}), наблюдавана при бъбречно трансплантирани пациенти, лекувани с препоръчваната доза 1 440 mg/ден.

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

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

В изпитване за пре- и постнатално развитие при плъхове, микофеноловата киселина (като натриева сол) предизвиква забавено развитие (необичаен зеничен рефлекс при женски и разделяне на препуциума при мъжки плъхове) при използване на най-високите дози 3 mg/kg, което също води до малформации.

Микофеноловата киселина (като натриева сол) показва фототоксичен потенциал при *in vitro* 3T3 NRU анализ на фототоксичността.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Царевично нишесте

Повидон

Кросповидон

Лактоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Покритие

Хипромелозен фталат

Титанов диоксид (E 171)

Железен оксид, жълт (E 172)

Индиго кармин (E 132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

Микофеноловата киселина показва тератогенни свойства (вж. точка 4.6). В случай, че е необходимо счупване на таблетките Мифортик, да се избягва вдишването или директния контакт на праха с кожата или лигавиците.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20050056

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

Дата на първо разрешаване: 04 февруари 2005 г.
Дата на последно подновяване: 22 февруари 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

