

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

MYFORTIC® 180 mg гастрорезистентни таблети

MYFORTIC® 360 mg гастрорезистентни таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

MYFORTIC® 180 mg: Една гастрорезистентна таблета содржи 180 mg микофенолна киселина (во форма на натриумова сол)

MYFORTIC® 360 mg: Една гастрорезистентна таблета содржи 360 mg микофенолна киселина (во форма на натриумова сол)

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Гастрорезистентни таблети

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

MYFORTIC® е индициран во комбинација со циклоспорин за микроемулзија и кортикостероиди за профилакса на акутно отфрлање на трансплантанти кај пациенти кои примаат алогени ренални трансплантанти.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Третманот со Myfortic треба да се започне, а и понатаму да се води од соодветно квалификуван специјалист за трансплантација.

Кај де-ново трансплантираните пациенти, третманот со Myfortic треба да започне во тек на 24 часа после трансплантацијата. Препорачаната доза изнесува 720 mg два пати на ден (четири таблети од 180 mg или две таблети од 360 mg) (вкупно 1440 mg на ден). Кај пациентите кои веќе примаат микофенолат мофетил во доза од 2 г, истиот може да се замени со Myfortic во доза од 720 mg два пати на ден (вкупно 1440 mg на ден).

Myfortic може да се зема со или без храна.

Деца

Безбедноста и ефикасноста на Myfortic кај деца се уште не е утврдена. За деца со бубрежна трансплантација, податоците за фармакокинетиката на Myfortic се лимитирани.



Постари пациенти

Кај оваа возрастна популација не е потребно прилагодување на дозата на Myfortic.

Пациенти со бубрежни оштетувања

Кај пациенти кај кои графтоот профункционирал во постоперативниот период не е потребно прилагодување на дозата на Myfortic (види дел 5.2 Фармакокинетски карактеристики). Пациентите со тешки хронични бубрежни оштетувања (гломеруларна филтрација <25 ml/min-1/1.73 m²) треба внимателно да се мониторираат.

Пациенти со оштетувања на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата на Myfortic кај пациенти со ренална трансплантација со тешко хепатално паренхиматозно заболување.

Третман во текот на епизоди на отврлање на трансплантант

При започнато отврлањето на ренален трансплантант не се менува фармакокинетиката на микофенолна киселина; намалување на дозата или прекинување на примената на Myfortic не е потребно.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон микофенолат натриум, микофенолна киселина или микофенолат мофетил и кон било која друга составна компонета на препаратот (види дел 6.1 Листа на ексципиенси).

Бременост и лактација (релативни контраиндикации)

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Поради тоа што Myfortic е инхибитор на инозин монофосфат дехидрогеназата (IMPDH), теоретски тој би требало да се избегнува да се употребува кај пациенти со херeditарен дефицит на хипоксантин-гванин фосфорибозил-трансфераза (HGPRT), како што се Lesch-Nyhan и Kelles-Seegmiller синдром.

Употребата на Myfortic во текот на бременоста е пропратена со зголемен ризик од конгенитални малформации. Терапијата со Myfortic не треба да се започнува се додека не се добие негативен тест за бременост. За информациите за употреба во текот на бременоста и потребата од спроведување на контрацепција (види дел 4.6 Бременост и лактација).

Како и кај сите пациенти кои примаат имunosупресивни лекови, кои вклучуваат комбинација на неколку лека, така и кај пациентите кои примаат Myfortic како дел од имunosупресивниот режим, зголемен е ризикот од појава на лимфоми и други малигнитети, посебно на кожата (види дел 4.8 Несакани дејства). Ризикот е пред се во врска со интензитетот и траењето на имunosупресијата, отколку со употребата на специфичниот лек. Како општа препорака за минимизирање на ризикот од карцином на кожата, пациентите треба да се советуваат да се ограничи експозицијата на сонце и UV зрачење со носење на заштитна облека и користење на препарати за сончање со висок фактор на заштита.

Пациентите кои се на терапија со Myfortic треба да се советуваат веднаш да го пријават секој знак или симптом на инфекција, неочекувани модрици, крварење или други манифестации на депресија на коскена срцевина.

Прекумерната супресија на имуниот систем може да ја зголеми осетливоста кон инфекции, вклучувајќи опортунистички инфекции, фатални инфекции и сепса.

Пациентите кои се на терапија со Myfortic треба да се мониторираат за неутропенија,



која може да биде поврзана со самиот МРА, конкомитантната терапија, вирусните инфекции, или некоја нивна комбинација. Кај пациентите кои примаат МРА во текот на првиот месец треба неделно коплетно да се проверува бројот на крвни клетки, по тоа два пати месечно во текот на вториот и третиот месец, а потоа еднаш месечно во текот на првата година од третманот. Во колку дојде до развој на неутропенија (абсолютен број на неутрофили $< 1.5 \times 10^3 / \text{micro L}$), најдобро е времено или коплетно да се прекине терапијата со Myfortic.

Пациентите треба да се предупредат дека во текот на третманот со Myfortic вакцинацијата може да биде помалку ефикасна и да се избегнува употреба на живи атенуирани вакцини (види дел 4.5). Вакцината против грип може да биде од корист. Препишувањето треба да се спроведува согласно националните водичи за вакцинација против грип.

Поради тоа што терапијата со Myfortic е поврзана со зголемена инциденца на несакани дејства од страна на гастроинтестиналниот тракт, вклучувајќи гастроинтестинални улцерации, крварења и перфорации, кај пациенти со активна болест на дигестивниот тракт Myfortic треба посебно внимателно да се употребува.

Во клинчките студии Myfortic е користен во комбинација со следните лекови: антитимокитен глобулин, базиликсимаб, циклоспорин за микроемулзија и кортикостероиди. Ефикасноста и безбедноста на Myfortic со други имunosупресивни лекови не е испитувана.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Азатиоприн: Истовремената примена на Myfortic со азатиоприн не се препорачува поради тоа што двата лека имаат потенцијал да предизвикаат супресија на коскената срцевина, а ефектите при нивна истовремена примена се уште не се испитани (види дел 4.4.).

Вакцинација со живи вакцини: Живите вакцини не треба да се даваат на пациенти со ослабен имунитет. Одговорот на антителата кон другите вакцини може да биде пореметен (Види дел 4.4.).

Ацикловир: поголеми концентрации на МФК глюкоронид (неактивен метаболит на МФК) и ацикловир во плазма се најдени при нивна истовремена апликација. Тоа се објаснува со фактот што при оштетена бубрежна функција концентрациите на ацикловир и МФКГ во плазма се зголемени и се претпоставува дека двата лека се натпреваруваат за тубуларна секреција, кое од своја страна доведува до зголемување на нивните концентрации. Во таква ситуација пациентот треба внимателно да се следи

Антациди со магнезиум и алуминиум хидроксид: Апсорбцијата на микофенолт натриум се намалува при истовремена администрација со антациди. При истовремена употреба на Myfortic и антациди кои содржат магнезиум или алуминиум хидроксид, системската експозиција кон МРА се намалува за 375, а максималните концентрации на МРА се намалуваат за 25%. Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена употреба на Myfortic со антациди (кои содржат магнезиум и алуминиум хидроксид).

Холестирамин и лекови кои што интерферираат со ентерохепаталната циркулација: поради способноста за блокирање ентерохепаталната циркулација на лековите, холестирамин може да ја намали системската експозиција на микофенолната киселина. Поради тоа, потребна е претпазливост при истовремена примена на холестирамин или други лекови кои интерферираат со ентерохепаталната циркулација со Myfortic, поради можноста



од намалување на ефикасноста на Myfortic.

Ганцикловир: Не се приметени фармакокинетски интеракции помеѓу Myfortic и и.в. аплицираниот ганцикловир, поради што нема потреба од прилагодување на дозата на Myfortic при нивна истовремена примена. Меѓутоа, пациенти со бубрежни оштетувања, кај кои истовремено се користат Myfortic и ганцикловир во нивните препорачани дози, треба внимателно да се мониторираат.

Такролимус: Во калцинеурин вкрстената студија кај стабилни пациенти со ренален трансплантат, steady state фармакокинетските параметри на Myfortic биле одредувани при истовремен третман со Sandimmun Neoral® и такролимус. Просечните вредности на AUC за MPA биле за 19% повисоки, а на C_{max} за 20% пониски. Спротивно на тоа, просечните вредности на AUC и C_{max} за MPAG биле за 305 пониски кај пациентите на третман со такролимус во споредба со оние кои примале Sandimmun Neoral®.

Орални контрацептиви: Оралните контрацептиви подлежат на оксидативен метаболизам, додека Myfortic се метаболизира преку глукуронидација. Клинички значаен ефект на оралните контрацептиви на фармакокинетиката на Myfortic не се очекува. Меѓутоа, ефектот на Myfortic при негова долготрајна администрација на фармакокинетиката на оралните контрацептиви не е познат; можно е Myfortic негативно да влијае на ефикасноста на оралните контрацептиви (види дел 4.6 Бременост и лактација).

Циклоспорин А: Во испитувањата кај стабилни пациенти со ренални трансплантанти, фармакокинетиката на циклоспорин А не се променила при истовремена апликација со Myfortic (steady state состојба).

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост:

Употребата на Myfortic во текот на бременоста е пропратена со зголемен ризик од конгенитални малформации. Иако не се изведени адекватни и добро контролирани студии кај бремени жени со Myfortic, врз основа на податоците на US National Transplant Pregnancy Registry (NTPR), употребата на микофенолат мофетил во комбинација со други имunosупресиви во текот на бременоста била пропратена со зголемен процент од 22% (4 случаи од 18 живородени експонирани новороденчиња) на конгенитални малформации, во споредба со 4-5% на малформации регистрирани помеѓу трансплантираните пациенти во NTPR. Конгениталните малформации кои биле регистрирани со микофенолат мофетил вклучувале малформации на надворешното уво и други фацијални абнормалности вклучувајќи расцеп на усна и непце, конгенитална дијафрмална хернија, аномалии на дисталните екстремитети и срцето. Микофенолат мофетил се конвертира во MPA после перорална или i.v. администрација. Тератогениот потенцијал на MPA е регистриран и во анималните студии (види дел 5.3 Претклинички податоци за безбедноста).

Терапијата со Myfortic не треба да се започнува додека не се потврди негативен тест за бременост.

Myfortic во текот на бременоста може да се користи само во колку потенцијалната корисноста за мајката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот.

Пациентките треба да се советуваат веднаш да се консултираат со својот доктор во



колку забременат,

Потребно е да се спроведуваат ефикасни мерки на контрацепција пред почетокот на терапијата со Myfortic, во текот на терапијата и 6 месеци по прекинувањето на терапијата (види дел 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Доење: не е познато дали МРА се излажува во хуманото млеко. Поради можноста од сериозни несакани дејства кај доенчето од микофенолат натриум, треба да се донесе одлука дали да се прекине со терапијата или со доењето, имајќи го во предвид значењето на лекот за здравјето на мајката.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

До сега не се изведени студии за утврдување на ефектот на Myfortic на способноста за управување моторно возило или машини. Механизмот на дејство, фармакодинамскиот профил и досега регистрираните несакани дејства на Myfortic сугерираат лекот најверојатно најверојатно не влијае на способноста за управување возило или машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Податоците за следните несакани дејства се регистрирани во две контролирани клинички студии. Во овие студии е евалуирана безбедноста на Myfortic и микофенолат мофетил кај 423 де ново и 322 претходно трансплантирани пациенти (рандомизација 1 : 1); инциденцата на несаканите дејства била слична помеѓу третманите кај секој популација.

Во текот на клиничките испитувања со Myfortic во комбинација со циклоспорин за микроемулзија и кортикостероиди, несакани дејства кои се регистрирани со инциденца еднаква или повисока од 10% биле леукопенија и дијареа.

Малигни заболувања

Пациенти кои примаат имunosупресивни лекови, кои вклучуваат комбинација на неколку лека, вклучувајќи ја и МРА, се со поголем ризикот од појава на лимфоми и други малигнитети, посебно на кожата (Види дел 4.4). Вкупната инциденца на малигнитети регистрирани во клиничките студии со Myfortic изнесувала: лЛимфопролиферативни заболувања или лимфоми се регистрирани кај 2 де ново (0.95%) пациенти и 2 пациенти на терапија на одржување (1.3%) кои примале Myfortic во тек на 1 година; не-меланозни кожни карциноматози се регистрирани кај 2 де ново и 1.8% пациенти на терапија на одржување кои примале Myfortic во тек на 1 година; други типови на малигнитет се регистрирани кај 0.5% де ново и 0.6% пациенти на терапија на одржување.

Опортунистички инфекции

Сите трансплантирани пациенти се со зголемен ризик од развој на опортунистички инфекции; ризикот се зголемува со зголемувањето на вкупната имunosупресивна доза (Види дел. 4.4). Најчести опортунистички инфекции кај де ново трансплантираните пациенти кои примале Myfortic со други имunosупресиви во досега изведените контролирани клинички испитувања биле цитомегало вирусни инфекции (ЦМВ), кандидијаза и херпес симплекс



инфекции. Вкупната инциденца на цитомегало вирусни инфекции (серологија, виремија или болест) се регистрирани кај 21.6% од де ново трансплантираните пациенти, односно кај 1.9% од пациентите со ренална трансплантација кои биле на терапија на одржување.

Несакани дејства кај постари пациенти (≥ 65 години)

Повозрасните пациенти, генерално можат да бидат со поголем ризик од појава на несакани дејства поради имunosупресијата. Во спроведените клинички студии кај повозрасните пациенти кои примале Myfortic како дел од комбинираниот имunosупресивен режим не е регистриран зголемен ризик од несакани реакции, во споредба со помладите пациенти.

Други несакани дејства

Во табела 1 се прикажани несаканите дејства за кои поврзаноста со употребата на Myfortic е оценета как високо веројатна или можна во две фаза III рандомизирани, двојно слепи, контролирани, мултицентрични студии: 1 кај де ново пациенти со трансплантиран бубрег и 1 кај пациентите со ренална трансплантација кои биле на терапија на одржување, во кои Myfortic е администриран во доза од 1440 mg/ден во тек на 12 месеци заедно со циклоспорин микроемулзија и кортикостероиди. Класификацијата е извршена согласно MedDRA системот за класа на органи.

Прикажаните несакани дејства се поделени согласно следните критериуми:

Многу чести	≥10% (≥1/10)
Чести	≥1% и <10% (≥1/100 и <1/10)
Помалку чести	≥0.1% и <1% (≥1/1000 и <1/100)
Ретки	≥0.01% и <0.1% (≥1/10000 и <1/1000)
Многу ретки	<0.01% (<1/10000)

Табела 1

Инфекции и инфестации

Многу чести	вирусни, бактериски и фунгални инфекции
Чести	инфекции на горните дишни патишта, пневмонија
Помалку чести	инфекции на рани, сепса*, остеомиелитис*

Пореметувања во крвта и лимфниот систем

Многу чести	леукопенија
Чести	анемија, тромбоцитопенија
Помалку чести	лимфокела*, лимфопенија*, неутропенија*, лимфаденопатија*

Пореметувања во нервниот систем

Многу чести	главоболка
Помалку чести	термор, инсомнија*

Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Многу чести	кашлица
-------------	---------



Помалку чести белодробна конгестија*, отежнато деишење*

Гастроинтестинални пореметувања

Многу чести дијареа

Чести стомачна дистензија, стомачна болка, опстипација, диспепсија, флатуленција, гастритис, губиток на столица, гадење, повраќање

Помалку чести стомачна нелагодност, панкреатитис, подждригнување, непријатен мирис во устата*, илеус*, езофагитис*, пептички улкус*, субилеус*, дисколорација на јазикот*, гастроинтестинални хеморагии, сува уста*, улцерации на усната*, обструкција на паротидниот дуктус*, гастро-езофагеална рефлуксна болест*, гингивална хиперплазија*, перитонитис*.

Општи пореметувања и реакции на местото на апликација

Чести замор, пирексија

Помалку чести симптоми слични на грип, отоци на долните екстремитети*, болка, ригори*, жед*, слабост*

Метаболни и нутритивни пореметувања

Помалку чести анорексија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус*, хиперхолестеролемија*, хипофосфатемија

Кожа и поткожно ткивни пореметувања

Помалку чести алопеција, контузија*

Хепатобилијарни пореметувања

Чести лабораториски хепатални функционални абнормалности

Срцеви пореметувања

Помалку чести тахикардија, белодробен едем*, вентрикуларни екстрасистоли*

Офталмолошки пореметувања

Помалку чести коњуктивитис*, замаглен вид*

Мускулоскелетни пореметувања и пореметувања на сврзното ткиво

Помалку чести артритис*, болка во грбот*, мускулни грчеви

Бенигни и малигни неоплазми

Помалку чести кожен папилом*, базален клеточен карцином*, капоши сарком*, лимфопролиферативни пореметувања, сквамозно клеточен карцином

Психијатриски пореметувања

Помалку чести абнормални соништа*, делузионална перцепција*

Ренални и уринарни пореметувања

Чести зголемени вредности на креатинин во крвта

Помалку чести хематурија*, ренална тубуларна некроза*, уретрална стриктура



Пореметувања на репродуктивниот систем и дојка

Помалку чести импотенција*

*изолирани случаи регистрирани само кај еден пациент (од 372)

Забелешка: пациентите со бубрежен трансплантант биле третирани со 1440 mg Myfortic на ден, во временски период до една година. Сличен профил бил регистриран кај де ново пациентите и пациентите на терапија на одржување кај популацијата со трансплантанти иако инциденцата била пониска кај пациентите на терапија на одржување.

Следните несакани дејства се припишуваат како карактеристични (класни ефекти) за соединенијата на микофенолна киселина (вклучувајќи ја и ММФ):

Гастроинтестинални: колитис, езофагитис (вклучувајќи ЦМВ-колитис и езофагитис), ЦМВ гастритис, панкреатитис, интестинални перфорации, гастроинтестинални хеморагии, желудочен улкус, дуоденален улкус, илеус.

Пореметувања поврзани со имуносупресијата: сериозни, по некогаш по живот опасни инфекции, вклучувајќи менингитис, инфекциски ендокардитис, туберкулоза и атипични бактериjsки инфекции.

Хематолошки: неутропенија, панцитопенија

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

За сега нема искуства со предозирање со Myfortic кај луѓе.

Иако дијализата може да биде корисна во отстранувањето на неактивните метаболити на МРАГ, не се очекува дека ќе отстрани клинички сигнификантни количини од активната молекула на МРА. Во најголем дел ова се должи на високиот процент на врзување за плазматските протеини на МРА, 97%. Преку интерферирање со ентерохепаталната циркулација на МРА, секвестрантите на жолчна киселина, како што е холестирамин, можат да ја намалат системската експозиција кон МРА.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ**5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА**

Фармакотерапевтска група: имуносупресив (АТС код L04AA06)

МРА ја инхибира пролиферацијата на Т- и В лимфоцитите повеќе во однос на другите клетки поради тоа што за разлика од другите клеточни типови кои што можат да ги користат алтернативните патишта за синтеза на пурин, лимфоцитната пролиферација е критично



зависна од де ново синтезата.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорбција

После орална апликација, микофенолат натриум екстензивно се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. Поради посебната технологија на изработка на фармацевтската дозирана форма (гастрорезистентни обложени таблети), максималните концентрации на микофенолна киселина се постигнуваат приближно после 1.5-2 часа после апликацијата. Резултатите од Ин витро студиите покажуваат дека специфичноста на фармацевтската дозирана форма на Myfortic превенира ослободување на микофенолна киселина под дејство на киселиот желудечен сок.

Кај стабилни пациенти со бубрежни трансплантанти на терапија со циклоспорин микроемулзија, гастроинтестиналната апсорбција на микофенолна киселина изнесувала 93%, а апсолутната биорасположивост 72%.

Фармакокинетските карактеристики на Myfortic се дозно зависни и линеарни во ранг од 180 до 2160 mg.

Храната не влијае значајно на биорасположивоста на микофенолната киселина. Во споредба со апликацијата на гладно, при администрацијата на Myfortic 720 mg со високо масна храна (55 г масти, 1000 калории) не се регистрирани значајни разлики во вредностите на AUC на микофенолна киселина што е најрелевантен параметар за ефикасноста на лекот. Меѓутоа, регистрирани се пониски максимални плазматски концентрации (C_{max}) на микофенолна киселина за приближно 33% во однос на администрацијата на гладно.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција во стедс-стате на микофенолната киселина изнесува приближно 50 литри. Во однос на афинитетот за врзување за плазматските протеини, и микофенолната киселина и нејзиниот метаболит MPAG (mucophenolic acid glucuronid) во висок процент се врзуваат за плазматските протеини (микофенолна киселина 97%; MPAG 82%). Концентрацијата на слободна (неврзана) микофенолна киселина може да се зголеми при состојби на намалени протеински сврзни места (уремија, хепатална инсуфициенција, хипоалбуминемија, истовремена употреба на лекови со висок афинитет за врзување со протеини. Во вакви случаи постои зголемен ризик од појава на несакани дејства.

Метаболизам

Полуживотот на елиминација на микофенолна киселина изнесува 11.7 часа, а нејзиниот клиренс околу 8.6 Л/х. Микофенолната киселина се метаболизира главно преку глукоронил трансферазата до фенолен глукоронид на микофенолната киселина MPAG. MPAG е главен метаболит на микофенолната киселина, но кој не манифестира биолошка активност.

Кај стабилни пациенти со ренална трансплантација на терапија со циклоспорин за емулзија, приближно 28% од перорално аплицираната доза се конвертира во MPAG преку пресистемски метаболизам. Полуживотот на елиминација на MPAG е подолг во однос на полуживотот на елиминација на микофенолната киселина и изнесува приближно 15.7 часа, додека клиренс е 0.45 L/h.

Елиминација

Иако во урината е присутна незначајна количина на микофенолна киселина (<1%),



најголем дел од микофенолната киселина се елиминира преку урината во форма на МРАГ. Делот на МРАГ кој се секретира во жолчката може да се декоњуира од страна на цревната флора и повторно да се создаде микофенолна киселина која се реапсорбира. Приближно после 6-8 часа после администрацијата на Myfortic се јавува вториот пик на микофенолна киселина во системската циркулација, кој е резултат на реапсорбицијата на декоњуираната МРА.

Фармакокинетика кај пациенти со ренална трансплантација на терапија со циклоспорин

Во табела 2 се прикажани фармакокинетските карактеристики на микофенолната киселина после еднакратна, повеќекратна и хронична администрација Myfortic. Во раниот пострансплантационен период просечните вредности на AUC и C_{max} на микофенолна киселина изнесуваат една половина од вредностите кои се детерминирани после 6 месеци од трансплантацијата.

Табела 2

Просечни (SD) фармакокинетски параметри на микофенолна киселина (МРА) по перорална апликација на Myfortic кај пациенти со ренална трансплантација на терапија имunosупресив на база на циклоспорин за емулзија				
Возрасни, еднакратна доза n = 24	Доза	T _{max} (h)	C _{max} (mcg/ml)	AUC 0-12
	720 mg	2	26.1 (12.0)	66.5 (22.6)
Возрасни еултипли дози (6 дена); n= 12	Доза	T _{max} (h)	C _{max} (mcg/ml)	AUC 0-12
	720 mg	2	37.0 (13.3)	67.9 (20.3)
Возрасни Хронично дозирање; n =48	Доза	T _{max} (h)	C _{max} (mcg/ml)	AUC 0-12
	14 дена после трансплантација	2	13.9 (8.6)	29.1 (10.4)
	3 месеци после трансплантација	2	24.6 (13.2)	50.7 (17.3)
	6 месеци после трансплантација	2	23.0 (10.1)	55.7 (14.6)
Педијатриска еднакратна доза	Доза	T _{max} (h)	C _{max} (mcg/ml)	AUC0-00 (mcg*h/ml)
	450 mg/m ²	2-2.5	31.9 (18.2)	76.2 (25.2)

Фармакокинетика кај пациенти со ренална инсуфициенција

Не се регистрирани значајни промени во фармакокинетските карактеристики на микофенолната киселина помеѓу пациентите со нормална и оштетена бубрежна функција. Спротивно на тоа, кај пациентите со оштетена бубрежна функција регистрирано е зголемување на вредностите на МРАГ дури за 8 пати (кај пациенти со анурија) во однос на пациентите со очувана бубрежна функција. Хемодијализата не го менува клиренсот на микофенолна киселина и МРАГ. Кај пациенти со оштетена бубрежна функција може да дојде до сигнификантно зголемување на слободната микофенолна киселина поради намаленото ниво на плазма протеински сврзни места поради зголемувањето на високи



концентрации на уреа во крвта.

Фармакокинетика кај пациенти со хепатална инсуфициенција

Кај доброволци со алкохолна цироза, глюкоронидационите процеси на микофенолна киселина се обично очувани. Ефектот на хепаталното заболување на овие процеси главно зависи од видот на заболувањето. Хепаталните заболувања со предоминантно билијарни оштетувања, како што е примарната билијарна цироза, можат да манифестираат различни ефекти.

Фармакокинетика кај деца

За сега има само малку податоци за фармакокинетските карактеристики на Myfortic кај деца. Во табела 2 прикажани се просечните вредности на фармакокинетските параметри на Myfortic кај стабилни педијатриски пациенти со ренална трансплантација подложени на имunosупресија на база на циклоспорин за емулзија. Во споредба со возрасните пациенти, регистрирана е зголемена варијабилност на C_{max} и AUC на микофенолната киселина кај педијатриските пациенти. Просечните вредности на AUC на микофенолна киселина биле сигнификантно повисоки во споредба со возрасните пациенти кои примале 720 mg Myfortic. Просечниот клиренс на МРА изнесувал приближно 7.7 L/h. Се очекува дека дозите на Myfortic од 200 до 300 mg/м² да резултираат со вредности на AUC за МРА од 30 до 50 мкг х/мл.

Фармакокинетски полово-специфични разлики

Во специфичните фармакокинетски испитувања со Myfortic, не се регистрирани клинички значајни фармакокинетски полово-специфични разлики.

Фармакокинетика кај постари пациенти

Врз основа на прелиминарните созанија за фармакокинетиката на микофенолна киселина, не се очекуваат клинички значајни разлики во однос на помладите пациенти.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Примарни органи кои биле зафатени од дејството на микофенолат натриум во токсиколошките студии спроведени кај стаорци и глупци биле хематопоетскиот и лимфниот систем овие ефекти се регистрирани со нивоа на системска експозиција кои се еквивалентни или помали отколку при клиничка експозиција на препорачаните дози од 1.44 g/ден Myfortic кај пациенти со ренални трансплантанти.

Претклиничкиот токсиколошки профил на микофенолат натриум одговара на несаканите дејства кои се регистрирани кај луѓе експонирани на МРА, што овозможува стекнување на многу порелевантни податоци за популацијата на пациенти (Види дел 4.8 Несакани дејства).

Микофенолат натриум немал ефекти на фертилитетот кај машките стаорци при орални дози до 40 mg/kg/ден. Системската експозиција на оваа доза изнесува приближно 9 пати од клиничката експозиција од испитуваните клинички дози од 1.44 g Myfortic на ден. Не се регистрирани ефекти на женскиот фертилитет со дози до 20 mg/kg-доза со која се регистрирани токсичност за мајката и ембриотоксичност.



Во тератолошките студии спроведени со микофенолат мофетил кај стаорци, во дози пониски од 1 mg/kg, регистрирани се малформации кај новородените, вклучувајќи анофталмија, ексенцефалија и умбиликална хернија. Системската експозиција на оваа доза изнесува 0.05 пати од клиничката експозиција на доза од 1.44g/ден Myfortic (види дел 4.6 Бременост и лактација). Не се регистрирани квалитативни или квантитативни разлики во тератолошкиот потенцијал помеѓу микофенолат натриум и микофенолат мофетил.

Еднократните перорални дози на МРА умерено добро се поднесувале од страна на стаорците (LD50 од 350 до 700 mg/kg), добро се поднесувале од страна на глвците и мајмуните (LD50 повеќе од 1000 mg/kg, и изразито добро се поднесувале од зајците (LD50 повеќе од 6000 mg /kg).

Генотоксичниот потенцијал на микофенолат натриум е одредуван во пет теста. МРА се покажала генотоксична во глвцји лимфом/кинидин тест, микронуклеусен тест кај В79 клетки од Кинески хрчак и во Ин виво микронуклеусниот тест кај глвци. Микофенолат натриум не бил генотоксичен во бактерискиот мутационен тест или хромозомски аберациониот тест кај хумани лимфоцити. Најниската доза која манифестирала генотоксични ефекти во микронуклеусен тест на коскена срж од глушец изнесувала приближно 3 пати од системската експозиција (AUC или C_{max}) регистрирана кај пациенти со ренални трансплантанти тестирани во клинички дози од 1.44 г Myfortic на ден.

Не се регистрирани квалитативни или квантитативни разлики во генотоксичниот потенцијал помеѓу микофенолат натриум и микофенолат мофетил. Најверојатно, регистрираната мутагена активност е резултат на поместувањето на релативното присуство на нуклеотиди во клетожниот басен за ДНА синтеза.

Во 104 неделната орална канцерогена студија кај стаорци, микофенолат натриум во дневни дози до 9 mg/kg не бил тумороген. Највисоката испитувана доза изнесувала 0.6 до 1.2 пати од системската експозиција регистрирана кај пациентите со ренални трансплантанти во препорачаната доза од 1.44 г/ден. Слични резултати се регистрирани и во паралелната студија кај стаорци спроведена со микофенолат мофетил. Во 26 неделната орална канцерогена студија кај П33± (хетерозигот) трансгенижен модел од глушец. Микофенолат натриум во дневни дози до 200 mg/kg не бил тумороген. Највисоката испитувана доза изнесувала 200 mg/kg, што е приближно 5 пати од системската експозиција регистрирана кај пациенти со ренални трансплантанти (1.44 g/ден).

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Myfortic 180 mg: пченкарен скроб, повидон (К-30); кросповидон, лактоза, колоиден силикон диоксид, магнезиум стеарат.

Обвивката на гастрорезистентната таблета содржи: хипермелоза фталат/хидроксипропилметилцелулоза фталат, титаниум диоксид, железен оксид жолт, индиготин.

Myfortic 360 mg: пченкарен скроб, повидон (К-30); кросповидон, лактоза, колоиден силикон диоксид, магнезиум стеарат.

Обвивката на гастрорезистентната таблета содржи: хипермелоза фталат/хидроксипропилметилцелулоза фталат, титаниум диоксид, железен оксид жолт,



железен оксид црвен.

6.2 ИНКОМРАТИБИЛНОСТИ

/

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Myfortic 180 mg: 36 месеци од датумот на производство.

Myfortic 360 mg: 36 месеци од датумот на производство.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура до 30°C, во оригинално пакување. Да се чува на места заштитени од влага и светлина.

Лекот да се Чува на места достапни за децата!

6.4 ПАКУВАЊЕ

Myfortic 180 mg гастрорезистентни таблети

Кутија со 120 таблети од 180 mg во блистер пакување по 10 таблети.

Myfortic 360 mg гастрорезистентни таблети

Кутија со 120 таблети од 360 mg во блистер пакување по 10 таблети.

6.5 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Таблетите треба да се проголтаат цели, не треба да се кршат, за да се зачува интегритетот на гастрорезистентната таблета, а и поради тоа што микофенолат натриум манифестирал тератогени дејства кај стаорци и зајаци.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

NOVARTIS Pharma Stein AG, Stein, Швајцарија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

2013 Октомври

