

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МУСОРФЕНОЛАТ АКОРД
МИКОФЕНОЛАТ АКОРД

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ № 1658 / 04.03.08г.
Одобрено: 8 / 20. 11. 07

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg Мусорфенолат Мофетил Ph. Eur.
За помощните вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки, с пурпурен цвят, форма на капсули, двойно изпъкнали, с надпис "ANI" от едната страна и "500" от другата.
50 таблетки в опаковка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Микофенолат Акорд трябва да бъде започнато и поддържано от специалисти с подходяща квалификация в областта на трансплантацията.

Употреба при бъбречна трансплантация:

Възрастни: Микофенолат Акорд трябва да бъде прилаган перорално в рамките на 72 часа след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1 g, прилагана два пъти дневно (дневна доза 2 g).

Деца и юноши (на възраст от 2 до 18 години): Препоръчителната доза Микофенолат Акорд е 600 mg/m², прилагана перорално два пъти дневно (максимум до 2 g дневно) Микофенолат Акорд трябва да бъде назначаван само на пациенти с телесна повърхност повече от 1.5 m², при доза от 1 g два пъти дневно (дневна доза 2 g) Тъй като някои нежелани реакции се проявяват с по-голяма честота при тази възрастова група (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции) в сравнение с възрастните пациенти, може да се наложи намаляване на дозата или спиране на препарата, това трябва да се прецени, след като се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

Деца (< 2 години): Има ограничени данни по отношение на безопасността и ефикасността при деца на възраст под 2 години. Те са недостатъчни, за да се направят препоръки за дозата и затова употребата при тази възрастова група не се препоръчва.

Употреба при сърдечна трансплантация:

Възрастни: Микофенолат Акорд трябва да бъде прилаган перорално в рамките на 72 часа след трансплантацията.



след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1.5 g, прилагана два пъти дневно (3 g дневна доза).

Деца: Няма данни за педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация.

Употреба при чернодробна трансплантация:

Възрастни: През първите 4 дни след чернодробна трансплантация трябва да се назначава Мусорфенолат Мофетил интравенозно, като пероралното приложение на Микофенолат Акорд таблетки трябва да започне, когато стане възможен приемът им. Препоръчителната перорална доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1.5 g, прилагана два пъти дневно (3 g дневна доза).

Деца: Няма данни за педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация.

Употреба при пациенти в напреднала възраст (> 65 години): Препоръчителната доза от 1.0 g, прилагана два пъти дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и 1.5 g два пъти дневно при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация, е подходяща при пациенти в напреднала възраст.

Употреба при бъбречна недостатъчност: При пациенти с трансплантация на бъбреци с тежка хронична бъбречна недостатъчност (степен на гломерулна филтрация < 25 ml/min⁻¹ / 1.73 m⁻²) извън непосредствения пост-трансплантационен период, дози по-високи от 1 g, прилагани два пъти дневно, трябва да бъдат избягвани. Освен това тези пациенти трябва внимателно да бъдат наблюдавани. Не са необходими корекции в дозата при пациенти със забавена бъбречна функция на присадката пост-оперативно (виж раздел 5.2 Фармакокинетични свойства). Няма данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация, страдащи от тежка хронична бъбречна недостатъчност.

Употреба при тежка чернодробна недостатъчност: Не са необходими корекции в дозата при пациенти с бъбречна трансплантация, страдащи от тежка чернодробна паренхимална болест. Няма данни за пациенти със сърдечна трансплантация, страдащи от тежка чернодробна паренхимална болест.

Лечение по време на епизоди на отхвърляне: Активният метаболит на Мусорфенолат Мофетил е МРА (Мусорфенолическа киселина). Отхвърлянето на бъбречен трансплантат не води до промени във фармакокинетиката на МРА; не се изисква намаляване на дозата или прекъсване на Микофенолат Акорд. Няма основание за корекции в дозата на Микофенолат Акорд след отхвърляне на сърдечен трансплантат. Няма фармакокинетични данни, получени по време на отхвърляне на чернодробен трансплантат.

4.3 Противопоказания

Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към Микофенолат Акорд (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции). По тази причина препаратът е противопоказан за пациенти със свръхчувствителност към Мусорфенолат Мофетил или Мусорфенолическа киселина.

Микофенолат Акорд е противопоказан за жени, които кърмят (виж раздел 4.6 Бременност и кърмене).

За информация по отношение на употребата по време на бременност и изискванията за контрацепция виж раздел 4.6 Бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти на имunosупресивен режим, включващ комбинация от лекарства, в това число и Микофенолат Акорд, са подложени на увеличен риск от развитие на лимфом.



малигнени заболявания, по-специално на кожата (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Изглежда, че рискът е свързан повече с интензивността и продължителността на имunosупресията, отколкото с употребата на определен препарат. Основният съвет с цел минимизиране на риска от рак на кожата е излагането на слънчева и UV светлина да бъде ограничено посредством носене на предпазни дрехи и използване на слънцезащитни емулсии с висок фактор.

Пациенти, приемащи Микофенолат Акорд, трябва да бъдат инструктирани да докладват незабавно всеки признак на инфекция, неочаквана контузия, кървене или друго доказателство за костно-мозъчна депресия.

Прекомерната супресия на имунната система увеличава чувствителността към инфекции, включително опортюнистични, фатални и сепсис (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции)

Пациенти, приемащи Микофенолат Акорд, трябва да бъдат наблюдавани за неутропения, която може да е свързана със самия препарат, съпътстващи медикаменти, вирусни инфекции или комбинация от всички тези причини. На пациентите, приемащи Микофенолат Акорд, трябва да бъде правено пълно кръвно броење всяка седмица в рамките на първия месец, два пъти месечно през втория и третия, след което веднъж месечно през първата година. Ако неутропенията се развие (абсолютен неутрофилен брой $< 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$), може да се наложи да бъде прекъснато лечението с Микофенолат Акорд.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че по време на лечението с Микофенолат Акорд ваксинациите могат да са по-малко ефективни, а употребата на живи ваксини трябва да бъде избягвана (виж раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Ваксинацията срещу грип може да бъде от полза. Предписващият лекар трябва да се съобрази с националните насоки за ваксинацията срещу грип.

Тъй като Микофенолат Акорд може да доведе до учестена поява на нежелани лекарствени реакции по отношение на храносмилателната система, включително отделни случаи на язви на стомашно-чревния тракт, кръвоизливи и перфорация, препаратът трябва да бъде предписван с внимание при пациенти с активни заболявания на храносмилателната система.

Микофенолат Акорд е инхибитор на инозин монофосфат дехидрогеназата (IMPDH). По тази причина теоретично неговата употреба трябва да бъде избягвана при пациенти с рядък наследствен дефицит на хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRT), като например при синдромите на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

Препоръчва се Микофенолат Акорд да не бъде назначаван съвместно с azathioprine, тъй като тази комбинация не е проучена.

Предвид значителното намаляване в AUC на MPA от холестирамин, трябва да се подхожда внимателно към едновременната употреба на Микофенолат Акорд с препарати, които се намесват в ентерохепаталната рециркулация, поради потенциала им да намалят ефективността на препарата.

Не е била установена полза от комбинирането на Микофенолат Акорд с tacrolimus (виж също раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Acyclovir: По-високи плазмени концентрации на MPA и acyclovir са били наблюдавани когато Микофенолат Акорд е бил назначаван заедно с acyclovir в сравнение със самостоятелното приложение на препарата. Промените във фармакокинетиката на acyclovir



(увеличение с 8%) са били минимални и не се считат за клинично значими. Тъй като плазмените концентрации на МРАГ се увеличават при наличие на бъбречна недостатъчност, което важи и за концентрациите на асусловир, съществува възможност Микофенолат Акорд и асусловир, или техните прекурсори, напр. valaciclovir, да се съревновават за тубулната секреция и по този начин да се увеличат концентрациите на двата препарата.

Антиацидни средства с магнезий и алуминиеви хидроксиди: Абсорбцията на Микофенолат Акорд намалява при назначаването заедно с антиациди.

Холестирамин: След еднократно приложение на единична доза от 1.5 g Микофенолат Акорд на нормални здрави субекти, предварително третирани с 4 g TID холестирамин за 4 дни, е наблюдавана 40% редукция в AUC на МРА (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 5.2 Фармакокинетични свойства). Трябва да се подхожда внимателно към съвместното прилагане поради възможността да се намали ефективността на Микофенолат Акорд.

Лекарства, които се намесват в ентерохепаталната циркулация: Трябва да се подхожда внимателно по отношение на такива препарати поради техния потенциал да намаляват ефективността на Микофенолат Акорд.

Циклоспорин А: Фармакокинетиката на циклоспорин не се повлиява от Микофенолат Акорд. Няколко проучвания са показали, че циклоспорин А намалява плазмените AUC нива на МРА с 19-38%, вероятно като резултат от инхибиране на жлъчната секреция с последващо намаляване на чревно-чернодробната рециркулация. Независимо от това, тъй като са правени и проучвания с Mucorphenolate Mofetil в комбинация с циклоспорин А и кортикостероиди, споменатите резултати не оказват влияние върху изискванията за препоръчителната доза (виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Ганцикловир: На базата на резултати от проучване с прилагане на еднократна препоръчителна доза Mucorphenolate Mofetil и IV ганцикловир, и на известните ефекти на бъбречната недостатъчност върху фармакокинетиката на Микофенолат Акорд (виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение) и ганцикловир, се очаква, че съвместното прилагане на двата препарата (които се съревновават за механизмите на реналната тубулна секреция) ще доведат до увеличение в концентрациите на МРАГ и ганцикловир. Не се очаква промяна във фармакокинетиката на МРА и не се налага промяна в дозата на Микофенолат Акорд. Пациенти с бъбречна недостатъчност, при които Микофенолат Акорд и ганцикловир или неговите предшественици, напр. валганцикловир, са назначени едновременно, трябва да се наблюдават внимателно.

Орални контрацептиви: Фармакокинетиката и фармакодинамиката на оралните контрацептиви остават незасегнати от Микофенолат Акорд (виж раздел 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Триметоприм/сулфаметоксазол: Няма ефект върху бионаличността на МРА.

Такролимус: *При пациенти с бъбречна трансплантация:* Пациенти със стабилен бъбречен трансплантат, получаващи циклоспорин и Микофенолат Акорд (1 g BID), са показали 30% увеличение в плазмените AUC нива на МРА и 20% намаление в плазмените AUC нива на МРАГ, когато циклоспорин е заместен с такролимус. МРА Стах не се е повлияла, докато МРАГ Стах е намаляла с около 20%. Механизмът за това още не е добре проучен. Евентуална причина би могла да бъде увеличената жлъчна секреция на МРАГ, придружена с увеличена ентерохепатална рециркулация на МРА, тъй като увеличението в концентрацията на МРА, свързано с прилагането на такролимус, било по-явно в по-късните участъци на профила концентрация-време (4-12 часа след дозирането). Друго проучване с пациенти с бъбречна трансплантация показва, че концентрацията на такролимус не се променя от Микофенолат Акорд.



При пациенти с чернодробна трансплантация: Данните за AUC на MPA при пациенти с чернодробна трансплантация, лекувани с Микофенолат Акорд в комбинация с такролимус, са доста ограничени. В проучване, предназначено да оцени ефекта на Микофенолат Акорд върху фармакокинетиката на такролимус при пациенти със стабилен чернодробен трансплантат, е наблюдавано увеличение с около 20% на AUC на такролимус, когато са назначавани многократни дози Микофенолат Акорд (1.5 g BID) на пациенти, приемащи такролимус.

Други взаимодействия Съвместното приложение на пробенецид с Mysophenolate Mofetil при маймуни повишава плазмената AUC на MPAG 3 пъти. На същия принцип други лекарства, за които е известно, че подлежат на ренална тубулна секреция, могат да се съревнуват с MPAG и така да повишават плазмените концентрации на MPAG или на друго лекарство, подлежащо на тубулна секреция.

Живи ваксини: Живи ваксини не трябва да бъдат прилагани при пациенти с нарушен имунен отговор. Антигяловният отговор на други ваксини може да бъде намален (виж също раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

4.6 Бременност и кърмене

Препоръчително е терапията с Микофенолат Акорд да не бъде започвана, докато тестът за бременност не покаже отрицателен резултат. Ефективна контрацепция трябва да бъде използвана преди започване на терапията с Микофенолат Акорд, по време на самата терапия и в продължение на шест седмици след приключването ѝ (виж раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Пациентките трябва да бъдат инструктирани да уведомят своя лекуващ лекар веднага, когато се появи бременност.

Употребата на Микофенолат Акорд не е препоръчителна по време на бременност и трябва да бъде запазена за случаи, когато няма друго подходящо алтернативно лечение. Препаратът трябва да бъде използван при бременни жени, само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск за плода. Няма адекватни данни за употребата на Микофенолат Акорд при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3 Предклинични данни за безопасност). Потенциалният риск за хората не е известен.

Mysophenolate Mofetil се екскретира в млякото при плъхове. Не се знае дали препаратът се екскретира и в човешкото мляко. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции към Микофенолат Акорд при кърмачета, употребата на препарата е противопоказана за кърмещи майки (виж раздел 4.3 Противопоказания).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са правени специфични проучвания. Фармакодинамичният профил и докладваните нежелани реакции показват, че тези ефекти са малко вероятни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани ефекти покриват нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания.

Най-съществените НЛР, свързани с назначаването на Mysophenolate Mofetil в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди, включват днария, левкопения, сепсис и повръщане, наблюдава се по-висока честота на някои видове инфекции (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Малигнени заболявания:



Пациенти, получаващи имunosупресивни режими с включени комбинации от Мусорphenolate Mofetil и други лекарства, са подложени на увеличен риск от развитие на лимфоми и други малигнени заболявания, главно засягащи кожата (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба) Лимфопротлиферативни заболявания или лимфоми са се развили при 0.6% от пациентите, получаващи Мусорphenolate Mofetil (2 или 3 g дневно) в комбинация с други имunosупресори, по време на контролирани клинични проучвания на пациенти с бъбречна (данни за 2 g), сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани за поне 1 година. Не-меланомови кожни карциноми са се появявали при 3.6% от пациентите; други видове малигнени заболявания са се появявали при 1.1% от пациентите. Тригодишни данни за безопасността при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не са показали никакви неочаквани промени в появата на малигнени заболявания, сравнени с едногодишните данни Пациенти с чернодробен трансплантат са били проследявани за поне 1 година, но по-малко от 3 години.

Опортюнистични инфекции:

Всички пациенти с трансплантация са подложени на повишен риск от опортюнистични инфекции; рискът се увеличава с общото имunosупресорно патоварване (виж раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба) Най-честите опортюнистични инфекции при пациенти, приемащи Мусорphenolate Mofetil (2 или 3 g дневно) заедно с други имunosупресанти по време на контролирани клинични проучвания с пациенти с бъбречна (данни за 2 g), сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани за поне 1 година, са били candida mucocutaneous, CMV вирусия/синдром и Herpes simplex. Съотношението на пациенти със CMV вирусия/синдром е било 13.5%.

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

Видът и честотата на нежеланите лекарствени реакции в клинично проучване с 92 подрастващи пациенти на възраст от 2 до 18 години, които са приемали 600 mg/m² Мусорphenolate Mofetil перорално два пъти дневно, са били общо взето подобни на тези, наблюдавани при възрастни пациенти, приемащи 1 g Мусорphenolate Mofetil два пъти дневно. Независимо от това следните свързани с лечението нежелани реакции са били по-чести в педиатричната популация, главно при деца над 6-годишна възраст в сравнение с възрастни: диария, сепсис, левкопения, анемия и инфекция.

Пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години).

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

Други нежелани лекарствени реакции:

Нежелани лекарствени реакции, вероятно или възможно свързани с приложението на Мусорphenolate Mofetil, съобщени при ≥10% и при 1 - <10% от пациентите лекувани с Мусорphenolate Mofetil по време на контролираните клинични изпитвания с трансплантация на бъбреци (2 g дневно), сърце и черен дроб са изброени в следващата таблица.

Нежелани лекарствени реакции, вероятно или възможно свързани с приложението на Мусорphenolate Mofetil, съобщени при пациенти лекувани с Мусорphenolate Mofetil в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди по време на клинични изпитвания с трансплантация на бъбреци, сърце и черен дроб

Телесна система	Нежелани лекарствени реакции
-----------------	------------------------------



Организъм като цяло	≥ 10%	Сепсис
	1 - < 10%	Монилиаза, инфекция, тръпки, неразположение, главоболие, грипоподобен синдром, болка, астения, загуба на телото, оток
Кръв и лимфна система	≥ 10%	Левкопения, тромбоцитопения, анемия
	1 - < 10%	Панцитопения, левкоцитоза
Пикочно-полова система	≥ 10%	Инфекция на пикочните пътища
	1 - < 10%	Вагинална монилиаза, абнормна бъбречна функция, повишен креатинин, повишена урея
Сърдечно-съдова система	≥ 10%	-
	1 - < 10%	Хипотония, хипертония, тахикардия, вазодилатация
Метаболитни/хранителни нарушения	≥ 10%	-
	1 - < 10%	Хиперкалиемия, ацидоза, хипокалемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия, хиперхолестеролемия, подагра, хиперлипемия, повишена алкална фосфатаза, хипергликемия, хипофосфатемия, хиперурикемия, повишена лактатдехидрогеназа
Стомашночревна система	≥ 10%	Монилиаза, повръщане, диария, гадене, коремна болка
	1 - < 10%	Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт, перитонит, стомашна язва, дуоденална язва, колит, инфекции, пилеус, стоматит, гастрит, гастроентерит, анорексия, езофагит, диспепсия, запек, метеоризъм, уригване
Чернодробни нарушения	≥ 10%	-
	1 - < 10%	Хепатит, жълтеница, билирубинемия, повишаване на ензимите
Дихателна система	≥ 10%	-
	1 - < 10%	Пневмония, инфекция, монилиаза, диспнея, синусит, бронхит, фарингит, плеврален излив, засилване на кашлицата, ринит
Кожа и кожни образувания	≥ 10%	Herpes simplex, herpes zoster
	1 - < 10%	Карцином, монилиаза, гъбичен дерматит, акне, обрив, алоpecia, хипертрофия, доброкачествени неоплазми
Нервна система	≥ 10%	-
	1 - < 10%	Гърчове, депресия, объркване, ажигация, тревожност, хипертония, замаяване, абнормно мислене, тремор, паресезия, безсъние, сънливост
Мускулно-скелетна	≥ 10%	-
	1 - < 10%	Миастения, артралгия
Сетивни органи	≥ 10%	-
	1 - < 10%	Дисгеузия

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

Следните нежелани ефекти са наблюдавани след излизането на пазара:

Видовете нежелани лекарствени реакции, които се съобщават след излизането на Mycophenolate Mofetil на пазара, са подобни на отбелязаните по време на контролираните клинични изпитвания с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация. Допълнителните нежелани лекарствени реакции, съобщени в пост маркетинговия период, са описани по-долу.

Стомашно-чревен тракт:

Колит (включително причинен от цитомегаловирус), панкреатит, отделни случаи на атрофия на червените реснички.

Нарушения, свързани с имunosупресията:

Сериозни животозастрашаващи инфекции, включващи менингит, инфекциозен ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Има съобщения за някои случаи на агранулоцитоза. При някои пациенти се съобщава за



поради това се препоръчва редовно проследяване на болните, лекувани с Мусорphenolate Mofetil (виж раздел 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Свръхчувствителност:

Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедема и анафилаксия, са били докладвани много рядко.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за предозиране на Микофенолат Акорд при хора

Не може да се очаква, че хемодиализата ще отстрани клинично значими количества МРА и МРАG. Секвестранти на жлъчните киселини като холестирамин намаляват AUC на МРА чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресор; АТС код L04AA06.

Мусорphenolate Mofetil е 2-морфолиноетилов естер на МРА. МРА е мощен, селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на инозин монофосфат дехидрогеназата и поради това инхибира пътищата на *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид без инкорпориране в ДНК. МРА има по-мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите отколкото върху другите клетки, тъй като пролиферацията на Т и В лимфоцитите зависи критично от *de novo* синтеза на пурините, докато другите клетки могат да използват резервни пътища

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение Мусорphenolate Mofetil се резорбира бързо и в голяма степен, и се подлага на пълен пресистемен метаболизъм до активния метаболит МРА. Както се доказва чрез потискането на остро отхвърляне след бъбречна трансплантация, имуносупресивната активност на Мусорphenolate Mofetil корелира с концентрацията на МРА. Средната бионаличност на пероралния Мусорphenolate Mofetil, основаваща се на AUC на МРА, е 94% от интравенозно приложения Мусорphenolate Mofetil. Храната не повлиява степента на резорбция (AUC на МРА), когато Мусорphenolate Mofetil се прилага в дози от 1.5 g два пъти дневно на пациенти с трансплантация на бъбреците. C_{max} на МРА обаче е била намалена с 40% при наличието на храна. След перорално приложение Мусорphenolate Mofetil не се измерва системно в плазмата. В концентрации от клинично значение МРА се свързва с плазмените албумини в 97%.

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

МРА се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата до фенолов глюкуронид на МРА (МРАG), който не е фармакологично активен.

Незначителното количество от лекарството (<1% от дозата) се екскретира в урината като МРА. След перорално приложение на белязан мусорphenolate mofetil е наблюдавано пълен елиминиране на приетата доза, като 93% от нея са открити в урина и фекалиите. По-голямото количество (около 87%) от приложената доза се екскретира в урината като МРАG.



При концентрации, които се наблюдават при клиничното приложение, МРА и МРАГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високите плазмени концентрации на МРАГ обаче (>100 мкг/мл) се отделят малки количества от МРАГ.

В ранния пост-трансплантационен период (<40 дни след трансплантация) средната АUC на МРА е била приблизително с 40% по-ниска при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация в сравнение с късния пост-трансплантационен период (3-6 месеца след трансплантацията).

Бъбречно увреждане:

В едно проучване с еднократна доза (6 лица в група) средната плазмена АUC на МРА, наблюдавана при болни с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация <25ml/min/1.73m²) е била с 28-75% по-висока в сравнение със средната стойност при здрави индивиди или лица с по-малка степен на бъбречно увреждане. Средната АUC на МРАГ при единична доза обаче е била 3-6 пъти по-голяма при лица с тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с леко бъбречно увреждане или нормални здрави индивиди, което е логично при известното бъбречно елиминиране на МРАГ. Не е изследвано многократното приложение на мусорphenolate mofetil при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни от пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Забавено функциониране на присадения бъбрек:

При болни със забавено постоперативно функциониране на присадката средната АUC₀₋₁₂ на МРА е била сравнима с наблюдаваната при пациенти без забавяне на функционирането. Средната АUC₀₋₁₂ на МРАГ е била 2-3 пъти по-голяма отколкото при болни след трансплантация без забавяне на функционирането на присадката. Може да се наблюдава преходно увеличение на свободната фракция и концентрация на плазмената МРА при пациенти със забавена функция на бъбречната присадка. Изглежда не се налага коригиране на дозата Мусорphenolate Mofetil.

Чернодробно увреждане:

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

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

Оценявани са фармакокинетичните показатели при 49 деца с бъбречна трансплантация, лекувани с 600 мг/м² мусорphenolate mofetil два пъти дневно. При тази доза са достиганти стойности на АUC на МРА подобни на тези при възрастни с трансплантация на бъбреци, получавали 1 g два пъти дневно в ранния и късния пост-трансплантационен период. Вътре във възрастовите групи стойностите на АUC на МРА в ранния и късния пост-трансплантационен период са били подобни.

Пациенти в напреднала възраст (> 65 години).

Фармакокинетичното поведение на мусорphenolate mofetil при пациенти в напреднала възраст не е изрично изследвано.

Орални контрацептиви:

Фармакокинетиката на оралните контрацептиви не се е повлияла от едновременното приложение с Мусорphenolate Mofetil (виж също раздел 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие). Едно проучване е било проведено при 18 пациенти, които са приемали едновременно прилагане на Мусорphenolate Mofetil (1 g дневно) и комбинирани орални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0.02 мг и 0.04 мг) и левоноргестрел (0.02 мг до 0.15 мг), дезоргестрел (0.15 мг) или гестоден (0.05 мг до 0.10 мг).



жени без трансплантация (без приемане на други имunosупресори) в продължение на 3 последователни менструални цикъла, не е показало клинично значимо влияние на Mucorphenolate Mofetil върху потискащия ефект на оралните контрацептиви върху яйниците. Серумните нива на LH, FSH и прогестерона не са се повлияли значително

5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели mucorphenolate mofetil не е бил туморогенен и не е показал мутагенна активност. Най-високите дози, тествани при проучванията на канцерогенността върху животни, са довели до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или C_{max}) в сравнение с наблюдаваната при препоръчваната клинична доза от 2 g дневно и 1.3-2 пъти по-висока от системната експозиция (AUC или C_{max}), установена при пациенти със сърдечна трансплантация при препоръчваната клинична доза от 3 g дневно.

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

Mucorphenolate Mofetil няма ефект върху фертилността на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg дневно. Системната експозиция при тази доза представлява 2 до 3 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и 1.3-2 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация. При проучване на женската фертилност и репродукция, проведено върху плъхове, орални дози от 4.5 mg/kg дневно са предизвикали малформации (включително анофтальмия, агнатия и хидроцефалия) в първо поколение при отсъствие на майчина токсичност. Системната експозиция при тази доза е била приблизително 0.5 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0.3 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация. Не са установени ефекти върху фертилността или репродуктивните показатели при майките или при следващото поколение

При тератологичните проучвания върху плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg дневно (включително сърдечно-съдови и бъбречни аномалии, като ектопия на сърцето и бъбреците и диафрагмална и умбиликална херния) при липса на майчина токсичност. Системната експозиция при тези нива е приблизително равна или по-малка от 0.5 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 2 g дневно при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0.3 пъти клиничната експозиция при препоръчваната клинична доза от 3 g дневно при пациенти със сърдечна трансплантация.

Виж раздел 4.6 Бременност и кърмене

Хемопоетичната и лимфната система са били основните органи, засегнати при токсикологичните изследвания, проведени с mucorphenolate mofetil при плъхове, мишки, кучета и маймуни. Тези ефекти са наблюдавани при нива на системна експозиция равни или по-малки от клиничната експозиция при препоръчваната доза от 2 g дневно при реципиенти на бъбречни трансплантати. Стомашно-чревни ефекти са били наблюдавани в кучета при нива на системна експозиция равни или по-малки от клиничната експозиция при препоръчваната доза. Стомашно-чревни и бъбречни ефекти, които свидетелстват за дехидратация, също са били наблюдавани при маймуни при най-високата системна експозиция равни или по-високи от клиничната експозиция). Проклинична токсичност на mucorphenolate mofetil изглежда е съвместима



събития, наблюдавани при клиничните изпитвания върху хора, които сега осигуряват данни за безопасност от по-голямо значение за популацията пациенти (виж раздел 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микофенолат Акорд: микрокристална целулоза, повидон (К-90), хидроксипропилцелулоза, талк, натриева кроскармелоза, магнезиев стеарат.
Филмово покритие: хипромелоза, титаниев диоксид (E171), полиетилен гликол, индиго карминова алуминиева стипца (E132), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172).

6.2 Несъвместимости

Не са приложими.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се съхранява във външната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Таблетките са в бели непрозрачни PVC/PVdC-алуминиеви блистери, пакетирани в картонена опаковка, съдържаща листовка за пациента.

6.6 Инструкции при употреба

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ACCORD HEALTHCARE LTD.

Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Обединено Кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2007 г.

