ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20110785
Разрешение №
BG/MA/MP - 73296 / 04-11-2026
Одобрение № /

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Микофенолат мофетил Акорд 250 mg капсули
Mycophenolate Mofetil Accord 250 mg capsules

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 250 mg микофенолат мофетил *(mycophenolate mofetil)*.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Светлосиня/оранжева, размер „1" твърда желатинова капсула с надпис „MMF" върху капачката и „250" върху тялото, съдържаща бяло-сивкав прах

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Микофенолат мофетил в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди е показан за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при възрастни и педиатрични (на възраст от 1 до 18 години) пациенти с алогенна трансплантация на бъбрек, сърце или черен дроб.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

Възрастни:

*Бъбречна трансплантация*
Лечението трябва да се започне до 72 часа след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти с бъбречна трансплантация е 1,0 g, прилагана два пъти дневно (дневна доза 2 g).

*Сърдечна трансплантация*
Лечението с микофенолат мофетил трябва да се започне до 5 дни след трансплантацията. Препоръчителната доза при пациенти със сърдечна трансплантация е 1,5 g, прилагана два пъти дневно (дневна доза 3 g).

*Чернодробна трансплантация*
Лечението започва с микофенолат мофетил интравенозно, който трябва да се прилага през първите 4 дни след чернодробна трансплантация, като пероралното приложение на микофенолат мофетил трябва да започне, когато пациентът може да го понесе.
Препоръчителната доза при пациенти с чернодробна трансплантация е 1,5 g, прилагана два пъти дневно (дневна доза 3 g).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Педиатрична популация (1 до 18 години)

Информацията за дозирането при деца в тази точка се отнася за всички перорални форми от гамата продукти с микофенолат мофетил, според случая. Различните перорални форми не трябва да се заменят без клинично наблюдение.

Препоръчителната начална доза микофенолат мофетил при педиатрични пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация е 600 mg/m$^2$ (телесна повърхност (BSA)), прилагана перорално два пъти дневно (началната обща дневна доза не трябва да надхвърля 2 g, или 10 ml перорална суспензия).

Дозата и формата на продукта трябва да се индивидуализират въз основа на клиничната оценка. Ако препоръчителната начална доза се понася добре, но не се постига клинично адекватна имуносупресия при педиатрични пациенти със сърдечна и чернодробна трансплантация, дозата може да се увеличи до 900 mg/m$^2$ BSA два пъти дневно (максимална обща дневна доза 3 g или 15 ml перорална суспензия). Препоръчителната поддържаща доза за педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация остава 600 mg/m$^2$ два пъти дневно (максимална обща дневна доза 2 g или 10 ml перорална суспензия).

Микофенолат мофетил прах за перорална суспензия трябва да се използва при онези пациенти, които не могат да преглъщат капсули и таблетки, и/или са с BSA, по-малка от 1,25 m$^2$, поради повишения риск от задавяне. На пациенти с BSA от 1,25 до 1,5 m$^2$ микофенолат мофетил капсули може да се предписват в доза от 750 mg два пъти дневно (1,5 g дневно). На пациенти с BSA по-голяма от 1,5 m$^2$ микофенолат мофетил капсули или таблетки може да бъде предписван в доза от 1 g два пъти дневно (2 g дневно). Тъй като някои нежелани реакции възникват с по-често в тази възрастова група (вижте точка 4.8) в сравнение с възрастните пациенти, може да се наложи временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението; това трябва да се прецени, след като се вземат предвид съответните клинични фактори, включително тежестта на реакцията.

*Употреба при специални популации*

Старческа възраст
Препоръчителната доза от 1 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 старческа възраст.
Бъбречно увреждане
При пациенти с бъбречна трансплантация с тежко хронично бъбречно увреждане (степен на гломерулна филтрация < 25 ml/min/1,73 m$^2$), извън периода непосредствено след трансплантацията, трябва да се избягват дози по-високи от 1 g, прилагани два пъти дневно. Освен това тези пациенти трябва внимателно да бъдат наблюдавани. Не са необходими корекции в дозата при пациенти със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка (вижте точка 5.2). Няма данни при пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация и тежко хронично бъбречно увреждане.

Тежко чернодробно увреждане
Не са необходими корекции в дозата при пациенти с бъбречна трансплантация, страдащи от тежко чернодробно паренхимно заболяване. Няма данни за пациенти със сърдечна трансплантация, страдащи от тежко чернодробно паренхимно заболяване.

Лечение по време на епизоди на отхвърляне
Възрастни
Активният метаболит на микофенолат мофетил е микофеноловата киселина (МФК). Отхвърлянето на бъбречния трансплантат не води до промени във фармакокинетиката на МФК; не се изисква намаляване на дозировката или прекъсване на лечението. Няма а

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

основание за корекции в дозата след отхвърляне на сърдечен трансплантат. Няма фармакокинетични данни, получени при отхвърляне на чернодробен трансплантат.

Педиатрична популация
Липсват данни за лечение на първо или рефрактерно отхвърляне при педиатрични пациенти с трансплантация.

Начин на приложение

Перорално приложение

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*
Тъй като микофенолат мофетил е показал тератогенни ефекти при плъхове и зайци, капсулите не трябва да се отварят или разчупват, за да се избегне вдишване или директен контакт с кожата или лигавиците на праха, съдържащ се капсулите. Ако такъв контакт се осъществи, измийте обилно мястото със сапун и вода; изплакнете очите с чиста вода.

## 4.3 Противопоказания

- Микофенолат мофетил не трябва да се прилага при пациенти със свръхчувствителност към микофенолат мофетил, микофенолова киселина, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Наблюдавани са реакции на свръхчувствителност към този лекарствен продукт (вж. точка 4.8).

- Не трябва да се прилага лечение при жени с детероден потенциал, които не използват високоефективни контрацептивни методи (вж. точка 4.6).

- Не трябва да се започва терапия при жени с детероден потенциал, без представяне на резултати от тест за бременност, за да се изключи нежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.6).

- Не трябва да се прилага лечение по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата (вж. точка 4.6).

- Лечението не трябва да се прилага при жени, които кърмят (вж. точка 4.6).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неоплазми

Пациенти на имупосупресивна терапия в комбинация с други лекарствени продукти, включително микофенолат мофетил, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вижте точка 4.8). Изглежда, че рискът е свързан по-скоро с интензивността и продължителността на имуносупресията, отколкото с употребата на някой специфичен продукт.
Като общ съвет с цел минимизиране на риска от рак на кожата трябва да се ограничи излагането на слънчева светлина и UV облъчване, като се носи защитно облекло и се използва слънцезащитен продукт с висок защитен фактор.

Инфекции

Пациенти, лекувани с имуносупресори, включително микофенолат мофетил, са изложени на повишен риск от опортюнистични инфекции (бактериални, гъбични, вирусни и протозоални), инфекции с летален изход и сепсис (вижте точка 4.8). Такава

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

инфекции включват реактивация на латентни вирусни инфекции, като хепатит В или хепатит С и инфекции, причинени от полиомавируси (нефропатия, свързана с ВК вирус, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързана с JC вирус). Случаи на хепатит поради реактивиране на хепатит В или хепатит С, са докладвани при пациенти-носители, лекувани с имуносупресори. Тези инфекции често са свързани с висока обща имуносупресивна обремененост и могат да доведат до сериозни или фатални усложнения, които лекарите трябва да имат предвид в диференциалната диагноза 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.

Има съобщения за хипогамаглобулинемия във връзка с рецидивиращи инфекции при пациенти, приемащи микофенолат мофетил в комбинация с други имуносупресори. В някои от тези случаи преминаването от микофенолат мофетил към алтернативен имуносупресор е имало за резултат нормализиране на нивата на IgG. Серумните нива на имуноглобулините при пациенти на лечение с микофенолат мофетил, които развиват рецидивиращи инфекции, е необходимо да бъдат измерени. В случай на продължителна, клинично значима хипоалбуминемия, трябва да се обмислят подходящи клинични мерки, като се има предвид мощния цитостатичен ефект, който микофенолат мофетил упражнява върху Т- и В- лимфоцитите.

Има публикувани съобщения за бронхиектазии при възрастни и деца, които са приемали микофенолат мофетил в комбинация с други имуносупресори. В някои от тези случаи преминаването от микофенолат мофетил към алтернативен имуносупресор е имало за резултат подобрение на респираторните симптоми. Рискът от бронхиектазии може да бъде свързан с хипогамаглобулинемия или с директно влияние върху белия дроб. Също така има изолирани съобщения за интерстициална белодробна болест и пулмонарна фиброза, някои от които са били фатални (вижте точка 4.8). Препоръчително е пациентите, които развиват персистиращи белодробни симптоми, като кашлица и диспния, да бъдат изследвани.

<u>Кръв и имунна система</u>

Пациентите, приемащи микофенолат мофетил, трябва да се проследяват за проява на неутропения, която може да бъде свързана със самото лечение, съпътстващи медикаменти, вирусни инфекции или комбинация от всички тези причини. На пациентите, приемащи микофенолат мофетил, трябва да се прави пълна кръвна картина всяка седмица в рамките на първия месец, два пъти месечно през втория и третия, след което веднъж месечно през първата година. Ако се развие неутропения (абсолютен неутрофилен брой < 1,3 x $10^3$/µl), може да се наложи да се прекъсне или преустанови лечението с микофенолат мофетил.

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

Пациентите, получаващи микофенолат мофетил, трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всеки признак на инфекция, неочаквано кръвонасядане, кървене или други прояви на костномозъчна недостатъчност.

Пациентите трябва да се информират, че по време на лечението с микофенолат мофетил

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ваксинациите могат да са по-малко ефективни, а употребата на живи ваксини трябва да се избягва (вижте точка 4.5). Ваксинацията срещу грип може да бъде от полза. Предписващият лекар трябва да се съобрази с националните указания за противогрипна ваксинация.

Стомашно-чревни

Приложението на микофенолат мофетил е свързвано с повишена честота на нежелани лекарствени реакции от страна на храносмилателната система, включително нечести случаи на язви на стомашно-чревния тракт, кръвоизливи и перфорация. Лечението трябва да се прилага внимателно при пациенти с активно сериозно заболяване на храносмилателната система.

Микофенолат мофетил е инхибитор на инозин монофосфат дехидрогеназата (IMPDH). Поради това, приложението му трябва да се избягва при пациенти с рядък наследствен дефицит на хипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазата (HGPRT), като например при синдром на Lesch-Nyhan и Kelley-Seegmiller.

Взаимодействия

Необходимо е повишено внимание при преминаване на комбинирана терапия от схеми, съдържащи имуносупресори, които повлияват ентерохепаталния кръговрат на МФК, напр. циклоспорин, към други, които са лишени от този ефект, напр. такролимус, сиролимус, белатацепт, или обратно, тъй като това може да доведе до промени в експозицията на МФК. Лекарства, които повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК (напр. колестирамин, антибиотици) трябва да се използват с повишено внимание поради потенциала им за намаляване на нейните плазмените нива и ефикасност (вж. също точка 4.5).

Препоръчва се микофенолат мофетил да не се прилага съпътстващо с азатиоприн, защото такова съпътстващо приложение не е проучено.

Съотношението полза/риск на микофенолат мофетил в комбинация със сиролимус не е установено (вж. точка 4.5).

Терапевтичен лекарствен мониторинг

При промяна на комбинираната терапия (напр. преминаване от схеми с циклоспорин на такива с такролимус или обратно) може да бъде подходящо да се проведе терапевтичен лекарствен мониторинг на МФК или да се осигури адекватна имуносупресия при пациенти с висок имунологичен риск (напр. риск от отхвърляне, лечение с антибиотици, добавяне или спиране на приложението на взаимодействащи лекарства).

Специални популации

*Педиатрична популация*

Много ограничена постмаркетингова информация показва по-висока честота на следните нежелани събития при пациенти на възраст под 6 години в сравнение с по-възрастните пациенти:

- лимфоми и други злокачествени заболявания, особено посттрансплантационно лимфопролиферативно нарушение при пациенти със сърдечна трансплантация,
- нарушения на кръвта и лимфната система, включително анемия и неутропения при пациенти със сърдечна трансплантация. Това се отнася за деца под 6-годишна възраст в сравнение с по-възрастните пациенти и в сравнение с педиатричните реципиенти на чернодробна/бъбречна трансплантация.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- При пациентите, приемащи микофенолат мофетил, пълна кръвна картина трябва да се изследва ежеседмично през първия месец, два пъти месечно през втория и третия месец от лечението, след което ежемесечно през първата година. Ако се развие неутропения, може да е подходящо да се прекъсне или да се преустанови приема на микофенолат мофетил.
- стомашно-чревни нарушения, включително диария и повръщане.

Лечението трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни сериозни заболявания на храносмилателната система.

*Популация в старческа възраст*

Пациентите в старческа възраст в сравнение с по-младите индивиди, могат да бъдат изложени на повишен риск от нежелани реакции, като някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и евентуално стомашно-чревен кръвоизлив и белодробен оток (вж. точка 4.8).

Тератогенни ефекти

Микофенолат е силен тератоген при хора. Има съобщения за спонтанни аборти (честота 45% до 49%) и вродени малформации (изчислена честота 23% до 27%) след експозиция на микофенолат мофетил по време на бременност. Следователно, лечението е противопоказано по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Пациентите жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за рисковете и да спазват препоръките, дадени в точка 4.6 (напр. котрацептивни методи, тестове за бременност) преди, по време на и след лечението с микофенолат мофетил. Лекарите трябва да гарантират, че жените, приемащи микофенолат мофетил са наясно с рисковете за увреждане на бебето, необходимостта от ефективна контрацепция и необходимостта незабавно да се консултират със своя лекар, ако съществува възможност за забременяване.

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 микофенолат мофетил, 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 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 се подпомогнат пациентите да избегнат фетална експозиция на микофенолат и за да се осигури допълнителна важна информация за безопасност, Притежателят на разрешението за употреба ще предостави обучителни материали на медицинските специалисти. В обучителните материали ще се подсилят предупрежденията относно тератогенността на микофенолат, ще се даде съвет за контрацепция преди започването на терапията и указания относно необходимостта от изследване за бременност. Лекарят трябва да дава пълна информация запациента относно тератогенния риск и мерките за предпазване от забременяване на жените с детероден потенциал и на пациентите мъже, ако е подходящо.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението или в рамките на поне 6

седмици след прекратяване приема на микофенолат. Мъжете не трябва да бъдат донори на сперма по време на лечението или в рамките на поне 90 дни след прекратяване приема на микофенолат.

Съдържание на натрий
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

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

Антиациди и инхибитори на протонната помпа (ИПП)
Намаляване на експозицията на микофеноловата киселина (МФК) се наблюдава, когато антиациди, като магнезиев и алуминиев хидроксид и ИПП, включително ланзопразол и пантопразол, се прилагат с микофенолат мофетил. При сравняване на честотата на отхвърляне на трансплантата или честотата на загуба на присадката между пациентите на микофенолат мофетил, приемащи ИПП, в сравнение с пациентите на микофенолат мофетил без прием на ИПП, не се наблюдават значителни различия. Тези данни подкрепят екстрапололирането на резултатите за всички антиациди, тъй като намаляването на експозицията, при едновременно приложение на микофенолат мофетил с магнезиев и алуминиев хидроксид, е значително по-малко, отколкото когато при едновременно приложение на микофенолат мофетил с ИПП.

Лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат (напр. колестирамин, циклоспорин А, антибиотици)
Трябва да се подхожда внимателно при употребата на лекарствени продукти, които повлияват ентерохепаталния кръговрат, поради възможността за намаляване на ефикасността на микофенолат мофетил.

*Колестирамин*
След единична доза от 1,5 g микофенолат мофетил на здрави лица, на които предварително са давани 4 g колестирамин три пъти дневно (TID) в продължение на 4 дни, е наблюдавано намаление на AUC на МФК с 40% (вж; точки 4.4 и 5.2). При съпътстващо приложение трябва да се внимава поради възможността за намаляване на ефикасността на микофенолат мофетил.

*Циклоспорин А*
Фармакокинетиката на циклоспорин А (CsA) не се повлиява от микофенолат мофетил. Напротив, ако се прекрати съпътстващото лечение с CsA, трябва да се очаква повишаване на AUC на МФК с около 30%. CsA повлиява ентерохепаталния кръговрат на МФК, което води до намалена експозиция на МФК с 30-50% при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани с микофенолат мофетил и CsA, в сравнение с пациенти, приемащи сиролимус или белатацепт и подобни дози микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4). От друга страна, трябва да се очакват промени в експозицията на МФК при

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

преминаване на пациентите от CsA към един от имуносупресорите, които не повлияват ентерохепаталния цикъл на МФК.

Антибиотиците, елиминиращи бактериите, продуциращи β-глюкуронидаза в червата (напр. класовете антибиотици аминогликозиди, цефалоспорини, флуорохинолони и пеницилини), може да повлияят ентерохепаталния кръговрат на МФКГ/МФК, като това води до намалена системна експозиция на МФК. Има информация за следните антибиотици:

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

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

*Триметоприм/сулфаметоксазол*
Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на МФК.

<u>Лекарствени продукти, които повлияват глюкуронирането (напр. изавуконазол, телмисартан)</u>
Съпътстващото приложение на лекарства, повлияващи глюкуронирането на МФК, може да промени експозицията на МФК. Поради това се препоръчва повишено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно с микофенолат мофетил.

*Изавуконазол*
Повишение на експозицията (AUC0-∞) на МФК с 35% е наблюдавано при съпътстващо приложение с изавуконазол.

*Телмисартан*
Съпътстващото приложение на телмисартан и микофенолат мофетил води до намаляване на концентрациите на МФК с около 30%. Телмисартан променя елиминирането на МФК като засилва експресията на PPAR гама (пероксизом пролифератор-активиран рецептор гама), което от своя страна води до повишена експресия и активност на уридин дифосфат изоформа 1A9 на глюкуронил трансферазата (UGT1A9). При сравняване на честотите на отхвърляне на трансплантата, честотите на загуба на присадката или профилът на нежелани събития при пациентите на микофенолат мофетил със и без едновременно лечение с телмисартан, не са наблюдавани клинични последствия от фармакокинетичното взаимодействие от типа лекарство-лекарство.

<u>Ганцикловир</u>
На базата на резултати от проучване с еднократно приложение на препоръчителните дози микофенолат мофетил перорално и ганцикловир интравенозно, и на известните ефекти на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на микофенолат мофетил (вижте точка 4.2) и ганцикловир, се очаква, че едновременното приложение на двата

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

продукта (които се конкурират за механизма на тубулна секреция в бъбреците) ще доведе до увеличение в концентрациите на МФКГ и ганцикловир. Не се очаква значителна промяна на фармакокинетиката на МФК и не се налага коригиране на дозата на микофенолат мофетил. При пациенти с бъбречно увреждане, при които микофенолат мофетил и ганцикловир или неговите прекурсори, напр. валганцикловир, трябва да се спазват препоръките за дозиране на ганцикловир и пациентите трябва да се наблюдават внимателно.

Перорални контрацептиви
Фармакодинамиката и фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлияват в клинично значима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вижте също точка 5.2).

Рифампицин
Съпътстващото приложение на микофенолат мофетил и рифампицин е довело до понижаване на експозицията на МФК ($AUK_{0-12ч.}$) с 18% до 70% и при пациенти, които не приемат циклоспорин. При едновременното приложение с рифампицин се препоръчва да се мониторират нивата на експозиция на МФК и съответно да се коригира дозата на микофенолат мофетил за поддържане клинична ефикасност.

Севеламер
Наблюдавано е понижение на $C_{max}$ и $AUC_{0-12ч}$ на МФК съответно с 30% и 25% при едновременно приложение на микофенолат мофетил и севеламер без някакво клинично значение (т.е. отхвърляне на присадката). Препоръчва се обаче, с цел да се сведе до минимум влиянието върху абсорбцията на МФК, микофенолат мофетил да се прилага поне един час преди или три часа след приема на севеламер. Няма данни за приложението на микофенолат мофетил с други фосфат-свързващи вещества, освен севеламер.

Такролимус
Пациенти с чернодробна трансплантация, при които е започнато лечение с микофенолат мофетил и такролимус, AUC и Cmax на МФК – активният метаболит на микофенолат мофетил, не се повлияват значимо при едновременно приложение с такролимус. Напротив, наблюдавано е повишение с приблизително 20% на AUC на такролимус при многократно приложение на микофенолат мофетил (1,5 g два пъти дневно) на пациенти с чернодробна трансплантация, приемащи такролимус. При пациенти с бъбречна трансплантация, обаче, концентрацията на такролимус изглежда не се променя от микофенолат мофетил (вж. също точка 4.4).

Живи ваксини
Живи ваксини не трябва да бъдат прилагани при пациенти с нарушен имунен отговор. Отговорът на антителата към други ваксини може да бъде намален (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация
Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Трябва да се избягва бременност, докато се приема микофенолат мофетил. Поради това, жените с детероден потенциал трябва да използват най-малко една форма на надеждна контрацепция (вж. точка 4.3), преди да започнат лечението с микофенолат мофетил, 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

Микофенолат мофетил е противопоказан по време на бременност, освен ако няма друго подходящо алтернативно лечение за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантата. Лечението не трябва да се започва без да е налице отрицателен тест за бременност, за да се изключинежелана употреба по време на бременност (вж. точка 4.3).

Пациентите жени с репродуктивен потенциал трябва да бъдат информирани за повишения риск от загуба на плода и вродени малформации в началото на лечението и трябва да бъдат консултирани по отношение на предпазването от забременяване и семейно планиране.

Преди да започнат терапия с микофенолат мофетил, 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 изключи неволна експозиция на плода на микофенолат. Препоръчва се вторият тест да се извърши 8 – 10 дни след първия. 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. Тестовете за бременност трябва да се повторят, ако е клинично необходимо (напр. след съобщаване за някакъв пропуск в контрацепцията). Резултатите от всички тестове за бременност трябва да се обсъждат с пациентката. Пациентките трябва да се инструктират да се консултират незабавно с лекуващия си лекар при настъпване на бременност.

Микофенолат е мощен тератоген за човека, като съществува повишен риск от спонтанни аборти и вродени малформации в случай на експозиция по време на бременност;

- Съобщават се спонтанни аборти при 45-49% от бременните жени, изложени на микофенолат мофетил, в сравнение с честота между 12 и 33% при болни с трансплантация на солидни органи, лекувани с имуносупресори, различни от микофенолат мофетил.
- Въз основа на съобщения от литературата, малформации са се появили в 23 до 27% от живите раждания при жени, изложени на микофенолат мофетил по време на бременност (в сравнение с 2 до 3% от живите раждания в общата популация и приблизително 4 до 5% от живите раждания при реципиенти с трансплантация на солидни органи, лекувани с имуносупресори, различни от микофенолат мофетил).

При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации, включително съобщения за множествени малформации при деца на пациентки, изложени на микофенолат мофетил в комбинация с други имуносупресори по време на бременността. Най-често се съобщават следните малформации:

- Аномалии на ухото (напр. патологично оформено или липсващо външно ухо), атрезия на външния слухов канал (средно ухо);
- Лицеви малформации, като цепка на устната и небцето (заешка устна, вълча уста), микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите;
- Аномалии на очите (напр. колобома);

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- 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 spina bifida;
- Аномалии на бъбреците.

В допълнение има отделни съобщения за следните малформации:
- Микрофталмия;
- Вродена киста на хороидния плексус;
- Агенеза на septum pellucidum;
- Агенеза на обонятелния нерв.

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене

Ограничени данни показват, че микофеноловата киселина се екскретира в кърмата. Поради възможността от сериозни нежелани реакции към микофенолова киселина при кърмачетата, лечението е противопоказано при кърмачки (вж. точка 4.3).

Мъже

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

MPA е мощен тератоген. Не е известно дали MPA присъства в спермата. Изчисления, основаващи се на данни при животни, показват, че максималното количество MPA, 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 мофетил. Пациентите мъже с репродуктивен потенциал трябва да бъдат уведомени и да обсъдят с квалифициран медицински специалист потенциалните рискове, свързани със зачеване на дете.

Фертилитет

Микофенолат мофетил не оказва ефект върху фертилитета на мъжки плъхове при перорални дози до 20 mg/kg/ден. Системната експозиция при тази доза е 2 – 3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и 1,3 – 2 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. В проучване за фертилитета и репродукцията, проведено при женски плъхове, перорални дози 4,5 mg/kg/ден предизвикват малформации (включително анофталмия, агнатия и хидроцефалия) в потомството от първо поколение при липса на токсичност за майката. Системната експозиция при тази доза е приблизително 0,5 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 2 g/ден при пациенти с бъбречна трансплантация и приблизително 0,3 пъти по-висока от клиничната експозиция при препоръчителната клинична доза 3 g/ден при пациенти със сърдечна трансплантация. Не се наблюдават ефекти върху фертилитета или репродуктивните показатели при майките или в последващото поколение.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Микофенолат мофетил повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Лечението може да причини сънливост, объркване, замаяност, тремор или хипотония и поради това пациентите се съветват да внимават, когато шофират или работят с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Диария (до 52,6%), левкопения (до 45,8%), бактериални инфекции (до 39,9%) и повръщане (до 39,1%) са сред най-честите и/или сериозни нежелани реакции, свързани с приложението на микофенолат мофетил в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди. Има данни за по-голяма честота на някои видове инфекции (вж. точка 4.4).

*Списък на нежеланите реакции в табличен вид*

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) от клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит са изброени в Таблица 1 по системо-органен клас (СОК) по MedDRA заедно с техните честоти. Съответната категория честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната условност: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100), редки ((≥1/10 000 до <1/1000), много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Поради голямата разлика, наблюдавана в честотата на някои нежелани реакции при различните показания за трансплантация, честотата е представена отделно за пациентите с бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

**Таблица 1 Нежелани реакции в проучвания, изследващи лечението с микофенолат мофетил при възрастни и юноши, или при постмаркетингово наблюдение**

| **Нежелана лекарствена реакция (MedDRA) Системо-органен клас** | **Бъбречна трансплантация** | **Чернодробна трансплантация** | **Сърдечна трансплантация** |
|---|---|---|---|
| | Честота | Честота | Честота |
| **Инфекции и инфестации** | | | |
| Бактериални инфекции | Много чести | Много чести | Много чести |
| Микотични инфекции | Чести | Много чести | Много чести |
| Протозойни инфекции | Нечести | Нечести | Нечести |
| Вирусни инфекции | Много чести | Много чести | Много чести |
| **Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)** | | | |
| Доброкачествена неоплазма на кожата | Чести | Чести | Чести |
| Лимфом | Нечести | Нечести | Нечести |
| Лимфопролиферативно заболяване | Нечести | Нечести | Нечести |
| Неоплазма | Чести | Чести | Чести |
| Рак на кожата | Чести | Нечести | Чести |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** | | | |
| Анемия | Много чести | Много чести | Много чести |

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

| | | | |
|---|---|---|---|
| Чиста аплазия на червените кръвни клетки | Нечести | Нечести | Нечести |
| Костномозъчна недостатъчност | Нечести | Нечести | Нечести |
| Екхимоза | Чести | Чести | Много чести |
| Левкоцитоза | Чести | Много чести | Много чести |
| Левкопения | Много чести | Много чести | Много чести |
| Панцитопения | Чести | Чести | Нечести |
| Псевдолимфом | Нечести | Нечести | Чести |
| Тромбоцитопения | Чести | Много чести | Много чести |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** | | | |
| Ацидоза | Чести | Чести | Много чести |
| Хиперхолестеролемия | Много чести | Чести | Много чести |
| Хипергликемия | Чести | Много чести | Много чести |
| Хиперкалиемия | Чести | Много чести | Много чести |
| Хиперлипидемия | Чести | Чести | Много чести |
| Хипокалциемия | Чести | Много чести | Чести |
| Хипокалиемия | Чести | Много чести | Много чести |
| Хипомагнезиемия | Чести | Много чести | Много чести |
| Хипофосфатемия | Много чести | Много чести | Чести |
| Хиперурикемия | Чести | Чести | Много чести |
| Подагра | Чести | Чести | Много чести |
| Намалено тегло | Чести | Чести | Чести |
| **Психични нарушения** | | | |
| Състояние на объркване | Чести | Много чести | Много чести |
| Депресия | Чести | Много чести | Много чести |
| Безсъние | Чести | Много чести | Много чести |
| Ажитация | Нечести | Чести | Много чести |
| Тревожност | Чести | Много чести | Много чести |
| Абнормно мислене | Нечести | Чести | Чести |
| **Нарушения на нервната система** | | | |
| Замаяност | Чести | Много чести | Много чести |
| Главоболие | Много чести | Много чести | Много чести |
| Мускулен хипертонус | Чести | Чести | Много чести |
| Парестезии | Чести | Много чести | Много чести |
| Сънливост | Чести | Чести | Много чести |
| Тремор | Чести | Много чести | Много чести |
| Конвулсии | Чести | Чести | Чести |
| Дисгеузия | Неести | Нечести | Чести |
| **Сърдечни нарушения** | | | |
| Тахикардия | Чести | Много чести | Много чести |
| **Съдови нарушения** | | | |
| Хипертония | Много чести | Много чести | Много чести |
| Хипотония | Чести | Много чести | Много чести |
| Лимфоцеле | Нечести | Нечести | Нечести |
| Венозна тромбоза | Чести | Чести | Чести |
| Вазодилатация | Чести | Чести | Много чести |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | | | |
| Бронхиектазия | Нечести | Нечести | Нечести |
| Кашлица | Много чести | Много чести | Много чести |
| Диспнея | Много чести | Много чести | Много чести |
| Интерстициална белодробна болест | Нечести | Много редки | Много редки |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Плеврален излив | Чести | Много чести | Много чести |
| Белодробна фиброза | Много редки | Нечести | Нечести |
| **Стомашно-чревни нарушения** | | | |
| Коремна дилатация | Чести | Много чести | Чести |
| Коремна болка | Много чести | Много чести | Много чести |
| Колит | Чести | Чести | Чести |
| Запек | Много чести | Много чести | Много чести |
| Намален апетит | Чести | Много чести | Много чести |
| Диария | Много чести | Много чести | Много чести |
| Диспепсия | Много чести | Много чести | Много чести |
| Езофагит | Чести | Чести | Чести |
| Еруктация | Нечести | Нечести | Чести |
| Флатуленция | Чести | Много чести | Много чести |
| Гастрит | Чести | Чести | Чести |
| Стомашно-чревен кръвоизлив | Чести | Чести | Чести |
| Стомашно-чревна язва | Чести | Чести | Чести |
| Хиперплазия на венците | Чести | Чести | Чести |
| Илеус | Чести | Чести | Чести |
| Язви на устата | Чести | Чести | Чести |
| Гадене | Много чести | Много чести | Много чести |
| Панкреатит | Нечести | Чести | Нечести |
| Стоматит | Чести | Чести | Чести |
| Повръщане | Много чести | Много чести | Много чести |
| **Нарушения на имунната система** | | | |
| Свръхчувствителност | Нечести | Чести | Чести |
| Хипогамаглобулинемия | Нечести | Много редки | Много редки |
| Анафилактични реакции | С неизвестна честота | С неизвестна честота | С неизвестна честота |
| **Хепатобилиарни нарушения** | | | |
| Увеличена алкална фосфатаза в кръвта | Чести | Чести | Чести |
| Увеличена лактат дехидрогеназа в кръвта | Чести | Нечести | Много чести |
| Увеличени чернодробни ензими | Чести | Много чести | Много чести |
| Хепатит | Чести | Много чести | Нечести |
| Хипербилирубинемия | Чести | Много чести | Много чести |
| Жълтеница | Нечести | Чести | Чести |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | | | |
| Акне | Чести | Чести | Много чести |
| Алопеция | Чести | Чести | Чести |
| Обрив | Чести | Много чести | Много чести |
| Кожна хипертрофия | Чести | Чести | Много чести |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** | | | |
| Артралгия | Чести | Чести | Много чести |
| Мускулна слабост | Чести | Чести | Много чести |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** | | | |
| Увеличен креатинин в кръвта | Чести | Много чести | Много чести |
| Увеличена урея в кръвта | Нечести | Много чести | Много чести |
| Хематурия | Много чести | Чести | Чести |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Увреждане на бъбреците | Чести | Много чести | Много чести |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** | | | |
| Астения | Много чести | Много чести | Много чести |
| Студени тръпки | Чести | Много чести | Много чести |
| Оток | Много чести | Много чести | Много чести |
| Херния | Чести | Много чести | Много чести |
| Неразположение | Чести | Чести | Чести |
| Болка | Чести | Много чести | Много чести |
| Пирексия | Много чести | Много чести | Много чести |
| Остър възпалителен синдром, свързан с инхибитори на пуриновия синтез de novo | Нечести | Нечести | Нечести |

Описание на избрани нежелани реакции

*Злокачествени заболявания*

Пациентите, получаващи комбинирана имуносупресивна терапия, включително микофенолат мофетил, са подложени на повишен риск от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата (вж. точка 4.4). Данните от безопасността при едно 3-годишно проучване при пациенти с бъбречна и сърдечна трансплантация не са показали неочаквани промени в честотата на злокачествените заболявания в сравнение с данните от изследването, провеждано в продължение на 1 година. Пациентите с трансплантация на черен дроб са били проследявани най-малко 1 година, но по-малко от 3 години.

*Инфекции*

Всички пациенти, лекувани с имуносупресори, са подложени на повишен риск от бактериални, вирусни и микотични инфекции (някои от които могат да доведат до летален изход), включително такива, причинени от опортюнистични агенти и реактивация на латентна вирусна инфекция. Рискът нараства с общото имуносупресорно натоварване (вж. точка 4.4). Най- сериозните инфекции са сепсис, перитонит, менингит, ендокардит, туберкулоза и атипична микобактериална инфекция. Най-често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти, получаващи микофенолат мофетил (2 g или 3 g дневно) заедно с други имуносупресори по време на контролирани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация, проследявани в продължение на най-малко 1 година, са били кожно-лигавична кандида, синдром на CMV виремия и херпес симплекс. Пациентите със синдром на CMV виремия са били 13,5%. Случаи на нефропатия, свързана с BK вирус, както и на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), свързани с JC вирус, се съобщават при пациенти, лекувани с имуносупресори, включително микофенолат мофетил.

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Цитопениите, включващи левкопения, анемия, тромбоцитопения и панцитопения, са известни рискове, свързани с микофенолат мофетил, и могат да доведат или да допринесат за възникване на инфекции и кръвоизливи (вж. точка 4.4). Съобщава се за агранулоцитоза и неутропения, поради което се препоръчва редовно проследяване на пациентите, приемащи микофенолат мофетил (вж. точка 4.4). Има съобщения за случаи на апластична анемия и костномозъчна недостатъчност при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, някои от които са били фатални.

Съобщават се случаи на чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил (вж. точка 4.4).

При пациенти, лекувани с микофенолат мофетил, са наблюдавани отделни случаи на аномалия на морфологията на неутрофилите, включително придобита аномалия на Pelger-Huet. Тези промени не са свързани с нарушение на функцията на неутрофилите. Тези промени в хематологичните изследвания може да показват „олевяване" на зрелостта на неутрофилите, което може погрешно да се интерпретира като признак на инфекция при имуносупресирани пациенти, като такива, които се лекуват с микофенолат мофетил.

*Стомашно-чревни нарушения*
Най-сериозните стомашно-чревни нарушения са разязвяване и кръвоизлив, за които е известно, че са свързани с микофенолат мофетил. Язви в устата, хранопровода, стомаха, дуоденума и червата, често усложнени с кръвоизлив, както и хематемеза, мелена и хеморагични форми на гастрит и колит често се съобщават по време на основните клинични изпитвания. Най-честите стомашно-чревни нарушения обаче са диария, гадене и повръщане. Ендоскопското изследване на пациентите с диария, свързана с микофенолат мофетил, показва отделни случаи на атрофия на чревните вили (вж. точка 4.4).

*Свръхчувствителност*
Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително ангионевротичен оток и анафилактична реакция.

*Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период*
Съобщава се за спонтанни аборти при пациентки, изложени на микофенолат мофетил главно през първия триместър, вижте точка 4.6.

*Вродени нарушения*
При постмаркетинговата употреба са наблюдавани вродени малформации при деца на пациентки, изложени на микофенолат в комбинация с други имуносупресори, вижте точка 4.6.

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*
Има отделни съобщения за интерстициална белодробна болест и белодробна фиброза при пациенти, лекувани с микофенолат мофетил в комбинация с други имуносупресори, някои от които са завършили летално. Има и съобщения за бронхиектазии при деца и възрастни.

*Нарушения на имунната система*
Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, получаващи микофенолат мофетил в комбинация с други имуносупресори.

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*
Оток, включително периферен оток, оток на лицето и скротума, се съобщава много често по време на основните клинични изпитвания. Мускулно скелетна болка, като напр. миалгия и болка в шията и гърба, също се съобщават много често.
Остър възпалителен синдром, свързан с приложението на инхибитори на пуриновия синтез de novo, 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 подобрение след преустановяване на лекарствения продукт.

**Специални популации**

Педиатрична популация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Видът и честотата на нежеланите реакции са оценени в дългосрочно клинично изпитване, в което участват 33 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация на възраст от 3 до 18 години, на които е приложен 23 mg/kg микофенолат мофетил перорално два пъти дневно.
Като цяло профилът на безопасност при тези 33 деца и юноши е подобен на този, наблюдаван при възрастни реципиенти на алографти на солидни органи. Подобни наблюдения са направени и в друго клинично изпитване, в което участват 100 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация на възраст от 1 до 18 години. Видът и честотата на нежеланите реакции при пациентите, на които е приложен 600 mg/m$^2$ до 1 g/m$^2$ микофенолат мофетил перорално два пъти дневно, са сравними с тези, наблюдавани при възрастни пациенти, на които е приложен 1 g микофенолат мофетил два пъти дневно. Обобщение на най-често срещаните нежелани реакции е показано в Таблица 2 по-долу:

**Таблица 2 Обобщение на нежеланите реакции, наблюдавани по-често в изпитване, изследващо микофенолат мофетил, при 100 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация (дозиране, основаващо се на възрастта/телесната повърхност [от 600 mg/m$^2$ до 1 g/m$^2$ два пъти дневно.])**

| **Нежелана реакция**<br><br>**(MedDRA)**<br><br>**Системо-органен клас** | **<6 години (n=33)** | **6-11 години (n=34)** | **12-18 години (n=33)** |
|---|---|---|---|
| **Инфекции и инфестации** | Много чести (48,5%) | Много чести (44,1%) | Много чести (51,5%) |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** | | | |
| Левкопения | Много чести (30,3%) | Много чести (29,4%) | Много чести (12,1%) |
| Анемия | Много чести (51,5%) | Много чести (32,4%) | Много чести (27,3%) |
| **Стомашно-чревни нарушения** | | | |
| Диария | Много чести (87,9%) | Много чести (67,6%) | Много чести (30,3%) |
| Повръщане | Много чести (69,7%) | Много чести (44,1%) | Много чести (36,4%) |

Въз основа на ограничените данни от подгрупа (т.е. 33 от 100 пациенти) е установена по-висока честота на тежка диария (чести, 9,1 %) и лигавична кандидоза (много чести, 21,2 %) при деца под 6-годишна възраст в сравнение с по-възрастната педиатрична група, при която не се съобщават случаи на тежка диария (0,0 %), а лигавична кандидоза е честа (7,5 %).

Прегледът на наличната медицинска литература за педиатрични пациенти с чернодробна и сърдечна трансплантация показва, че видът и честотата на съобщените нежелани реакции съответстват на тези, наблюдавани при педиатрични и възрастни пациенти след бъбречна трансплантация.

Много ограничени постмаркетингови данни показват по-висока честота на следните нежелани реакции при пациенти на възраст под 6 години в сравнение с по-възрастните пациенти (вж. точка 4.4):

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * 17 *

- лимфоми и други злокачествени заболявания, особено посттрансплантационно лимфопролиферативно нарушение при пациенти със сърдечна трансплантация
- нарушения на кръвта и лимфната система, включително анемия и неутропения, при
- пациенти със сърдечна трансплантация на възраст под 6 години в сравнение с по-възрастните пациенти и в сравнение с педиатрични реципиенти на чернодробна/бъбречна трансплантация
- стомашно-чревни нарушения, включително диария и повръщане.

Пациентите с бъбречна трансплантация на възраст под 2 години може да са изложени на по-висок риск от инфекции и респираторни събития в сравнение с по-възрастните пациенти. Тези данни обаче трябва да се тълкуват с повишено внимание поради много ограничения брой постмаркетингови съобщения, отнасящи се до едни и същи пациенти, страдащи от множество инфекции.

В случай на нежелани ефекти може да се обмисли временно намаляване на дозата или прекъсване на лечението, ако това се счита за клинично необходимо.

*Старческа възраст*
Пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) може по принцип да са изложени на по-голям риск от нежелани лекарствени реакции, дължащи се на имуносупресия. В сравнение с по-младите индивиди, пациентите в старческа възраст, които приемат микофенолат мофетил като част от комбинирана имупосупресорна терапия, могат да бъдат изложени па повишен риск от някои инфекции (включително заболяване с тъканна инвазия на цитомегаловирус) и вероятно от кръвоизливи в стомашно-чревния тракт и белодробен оток.

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:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

## 4.9 Предозиране

От клиничните изпитвания и по време на постмаркетингови проучвания са получени съобщения за предозиране с микофенолат мофетил. В много от тези случаи не се съобщава за нежелани събития, или те съответстват на познатия профил на безопасност на лекарствения продукт и имат благоприятен изход. При постмаркетинговия опит обаче са наблюдавани отделни сериозни нежелани събития, включително един летален случай.

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

Не би могло да се очаква хемодиализата да отстрани клинично значими количества МФК или МФКГ. Секвестранти на жлъчните киселини като холестирамин могат да отстранят МФК чрез понижаване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството (виж точка 5.2).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, АТС код: L04AA06

Механизъм на действие
Микофенолат мофетил е 2-морфолиноетилов естер на микофеноловата киселина (МФК). МФК е селективен, неконкурентен и обратим инхибитор на инозинмонофосфат дехидрогеназата (IMPDH), и поради това инхибира пътя на *de novo* синтеза на гуанозиновия нуклеотид без инкорпориране в ДНК. МФК има по-мощен цитостатичен ефект върху лимфоцитите, отколкото върху другите клетки, тъй като пролиферацията на Т- и В-лимфоцитите зависи критично от *de novo* синтезата на пурините, докато другите клетки могат да използват резервни пътища.
Освен инхибирането на IMPDH и полученото изчерпване на лимфоцитите, МФК повлиява също и клетъчните контролни точки, отговорни за метаболитното програмиране на лимфоцитите. При използване на човешки CD4+ Т-клетки е доказано, че МФК измества транскрипционните дейности в лимфоцитите от пролиферативно състояние към катаболни процеси от значение за метаболизма и преживяемостта, което води до анергично състояние на Т-клетките, като по този начин клетките започват да не отговарят на техния специфичен антиген.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

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

Разпределение
В резултат от ентерохепаталния кръговрат вторично повишение на плазмената концентрация на МФК обикновено се наблюдава приблизително 6-12 часа след приемане на дозата. Едновременното приложение на холестирамин (4 g три пъти дневно) се свързва с намаление на AUC на МФК с приблизително 40%, което показва, че ентерохепаталният кръговрат е значителен.
МФА в клинично значими концентрации е 97% и се свързва с плазмения албумин.
В ранния посттрансплантационен период (< 40 дни след трансплантацията) пациентите с бъбречна, сърдечна и чернодробна трансплантация имат приблизително с 30% по-ниски средни стойности на AUC на МФК и приблизително с 40% по-ниски стойности на $C_{max}$ в сравнение с късния посттрансплантационен период (3 – 6 месеца след трансплантацията).

Биотрансформация
МФК се метаболизира предимно чрез глюкуронил трансферазата (UGT1A9 изоформа) до образуване на неактивен фенолов глюкуронид на МФК (МФКГ). *In vivo* МФКГ се преобразува обратно до свободна МФК чрез ентерохепатален кръговрат. Образува се също второстепенен ациглюкуронид (АцМФКГ). АцМФКГ е фармакологично активен и

се предполага, че е отговорен за някои от нежеланите реакции на микофенолат мофетил (диария, левкопения).

Елиминиране

Незначителното количество от лекарството (<1% от дозата) се екскретира като МФК. След перорално приложение на радиоактивно белязан микофенолат мофетил е наблюдавано пълно елиминиране на приетата доза, като 93% от нея са открити в урината, а 6% – във фекалиите. По-голямото количество (около 87%) от приложената доза се екскретира в урината като МФКГ.

При клинични концентрации МФК и МФКГ не се отстраняват чрез хемодиализа. При високи плазмени концентрации на МФКГ обаче (>100 μg/ml), се отстраняват малки количества от МФКГ. Чрез повлияване на ентерохепаталния кръговрат на лекарството, секвестрантите на жлъчни киселини, като колестирамин, намаляват AUC на МФК (КС яточка 4.9).

Разпределението на МФК зависи от няколко транспортера. Полипептидите, транспортиращи органични аниони (OATP), и протеин 2, свързан с множествена лекарствена резистентност (MRP2) участват в разпределението на МФК; изоформите на OATP, MRP2 и протеинът на резистентност на рак на гърдата (BCRP) са транспортерите, свързани със жлъчната екскреция на глюкуронидите. Протеин 1 за множествена лекарствена резистентност (MDR1) също може да пренася МФК, но приносът му изглежда се ограничава само до процеса на абсорбция. В бъбреците, МФК и нейните метаболити мощно взаимодействат с бъбречните транспортери на органични аниони.

Ентерохепаталната рециркулация пречи на точното определяне на показателите на елиминиране на МФК; може да се посочат само привидни стойности. При здрави доброволци и пациенти с автоимунно заболяване са наблюдавани приблизителни стойности на клирънса съответно 10,6 l/час и 8,27 l/час и стойности на полуживот 17 часа. При пациенти с трансплантация средните стойности на клирънса са по-високи (диапазон 11,9-34,9 l/час), а средните стойности на полуживот са по-ниски (5-11 часа) с малка разлика между пациентите с бъбречна, чернодробна или сърдечна трансплантация. При отделни пациенти тези показатели на елиминиране варират въз основа на вида на съпътстващото лечение с други имуносупресори, времето след трансплантацията, плазмената концентрация на албумина и бъбречната функция. Тези фактори обясняват защо се наблюдава намалена експозиция на микофенолат, когато микофенолат мофетил се прилага едновременно с циклоспорин (вж.точка 4.5), и защо има тенденция плазмените концентрации да се повишават с времето в сравнение с наблюдаваните непосредствено след трансплантацията.

Специални популации

*Бъбречно увреждане*

В едно проучване с еднократна доза (6 лица в група) средната плазмена AUC на МФК, наблюдавана при болни с тежко хронично бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация < 25 ml/min/1,73 $m^2$) 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 AUC на МФКГ при единична доза 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 МФКГ. Не е изследвано многократното приложение на микофенолат мофетил при пациенти с тежко хронично бъбречно увреждане. Няма данни за пациенти със сърдечна или чернодробна трансплантация, страдащи от тежка хронична бъбречна недостатъчност.

*Забавено функциониране на бъбречната присадка*

При болни със забавено постоперативно функциониране на бъбречната присадка,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

средната $AUC_{0-12ч}$ на МФК е била сравнима с наблюдаваната при пациенти след трансплантация без забавена функция на присадката.. Средната $AUC_{0-12ч}$ на МФКГ 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 па плазмената МФК при пациенти със забавена функция на бъбречната присадка. Не се налага коригиране на дозата микофенолат мофетил.

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

Педиатрична популация
При 33 педиатрични реципиенти с бъбречен алографт е установено, че дозата, прогнозирана да осигури AUC0-12h на МФК, най-близка до таргетната експозиция 27,2 h·mg/l, е 600 mg/m 2 и че дозите, изчислени въз основа на оценената BSA, намаляват интериндивидуалната вариабилност (коефициент на вариация (CV)) с около 10 %. Поради това дозирането въз основа на BSA е за предпочитане пред дозирането въз основа на телесното тегло.

Оценявани са фармакокинетичните показатели при до 55 деца с бъбречна трансплантация (на възраст от 1 до 18 години), лекувани с 600 $mg/m^2$ до 1 $g/m^2$ микофенолат мофетил перорално два пъти дневно. При тази доза са достигнати стойности на AUC на МФК подобни на тези при възрастни пациенти с бъбречна трансплантация, получавали микофенолат мофетил в доза от 1 g два пъти дневно в ранния и късния посттрансплантационен период, според Таблица 3 по-долу. Вътре в педиатричните възрастови групи стойностите на AUC на МФК в ранния и късния посттрансплантационен период са били подобни.

При педиатрични реципиенти на чернодробни трансплантати открито проучване за безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на перорален микофенолат мофетил включва 7 подходящи за оценка пациенти на съпътстващо лечение с циклоспорин и кортикостероиди. Изчислена е дозата, предвидена за постигане на експозиция 58 h·mg/l в стабилния период след трансплантацията. Средната ± SD $AUC_{0-12}$ (коригирана за доза 600 mg/m 2) е 47,0± 21,8 h·mg/l, коригираната Cmax е 14,5±4,21 mg/l с медиана на времето за достигане на максимална концентрация 0,75 h. Поради това, за да се постигне таргетната $AUC_{0-12}$ 58 h mg/l в късния посттрансплантационен период, е необходима доза в диапазона от 740-806 $mg/m^2$ два пъти дневно в проучваната популация.

Сравнението на стойностите на нормализираната за дозата (600 $mg/m^2$) AUC на МФК при 12 педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация на възраст под 6 години 9 месеца след трансплантацията с тези стойности при 7 педиатрични пациенти с чернодробна трансплантация [средна възраст 17 месеца (диапазон: 10-60 месеца при включването)] 6 и повече месеца след трансплантацията показва, че при същата доза стойностите на AUC са средно с 23 % по-ниски при педиатричните пациенти с чернодробна трансплантация в сравнение с педиатричните пациенти с бъбречна трансплантация. Това съответства на необходимостта от по-висока доза при възрастни пациенти с чернодробна трансплантация в сравнение с възрастни пациенти с бъбречна трансплантация за постигане на същата експозиция.

При възрастни трансплантирани пациенти, на които се прилага една и съща доза микофенолат мофетил, експозицията на МФК е сходна при пациентите с бъбречна и сърдечна трансплантация. В съответствие с установеното сходство в експозицията на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

МФК между педиатрични пациенти с бъбречна трансплантация и възрастни пациенти с бъбречна трансплантация при съответните одобрени дози съществуващите данни позволяват да се заключи, че експозицията на МФК при препоръчителната доза ще бъде сходна при педиатрични пациенти със сърдечна трансплантация и възрастни пациенти със сърдечна трансплантация.

**Таблица 3 Средни изчислени ФК параметри на МФК по възраст и време след трансплантация (бъбречна)**

| **Възрастова група (n)** | | **Коригирана Cmax mg/l[A] средно ± SD** | **Коригирана AUC0-12 h·mg/l средно ± SD (CI)[A]** |
|---|---|---|---|
| **Ден 7** | | | |
| <6 г | (17) | 13,2±7,16 | 27,4±9,54 (22,8-31,9) |
| 6 - <12 г. | (16) | 13,1±6,30 | 33,2±12,1 (27,3-39,2) |
| 12-18 г. | (21) | 11,7±10,7 | 26,3±9,14 (22,3-30,3)[Г] |
| **p-стойност[Б]** | | - | - |
| <2 г.[В] | *(6)* | 10,3±5,80 | *22,5±6,68 (17,2-27,8)* |
| >18 г. | (141) | | 27,2±11,6 |
| **Месец 3** | | | |
| <6 г. | (15) | 22,7±10,1 | 49,7±18,2 |
| 6 - <12 г. | (14)[Д] | 27,8±14,3 | 61,9±19,6 |
| 12-18 г. | (17) | 17,9±9,57 | 53,6±20,2[Е] |
| **p-стойност[Б]** | | - | - |
| <2 г.[В] | *(4)* | *23,8±13,4* | *47,4±14,7* |
| >18 г. | (104) | | 50,3±23,1 |
| **Месец 9** | | | |
| <6 г. | (12) | 30,4±9,16 | 60,9±10,7 |
| 6 - <12 г. | (11) | 29,2±12,6 | 66,8±21,2 |
| 12-18 г. | (14) | 18,1±7,29 | 56,7±14,0 |
| **p-стойност[Б]** | | 0,004 | - |
| <2 г.[В] | *(4)* | *25,6±4,25* | *55,8±11,6* |
| >18 г. | (70) | | 53,5±18,3 |

$AUC_{0-12}h$=площ под кривата плазмена концентрация-време от време 0 h до време 12 h; CI=доверителен интервал; $C_{max}$=максимална концентрация; MPA=микофенолова киселина; SD=стандартно отклонение; n=брой пациенти; г=години.

[A] В педиатричните възрастови групи Cmax и $AUC_{0-12}h$ са коригирани за доза 600 mg/m² (95% доверителни интервали
(CI) за $AUC_{0-12}h$ само за Ден 7); в групата на възрастните $AUC_{0-12}h$ е коригирана за доза 1 g.
[Б] p-стойност представлява комбинираните p-стойности за трите основни педиатрични възрастови групи, като се
отбелязва само ако има значимост (p <0,05).
[В] Групата <2-годишна възраст е подгрупа на групата <6-годишна възраст: не са правени статистически сравнения.
[Г] n=20.
[Д] Данните от един пациент не могат да се оценят поради грешка в извадката.
[Е] n=16.

*Старческа възраст*
Няма данни фармакокинетиката на микофенолат мофетил и неговите метаболити да се променя при възрастни пациенти (≥ 65 години) в сравнение с по-млади трансплантирани пациенти.

*Пациенти, приемащи перорални контрацептиви*
Едно проучване с едновременно прилагане на микофенолат мофетил (1 g два пъти дневно) и комбинирани перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол (0,02 mg до 0,04 mg) и левоноргестрел (0,05 mg до 0,20 mg), дезогестрел (0,15 mg) или гестоден (0,05 mg до 0,10 mg), проведено при 18 жени без трансплантация (които не приемат други

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

имуносупресори) в продължение на 3 последователни менструални цикъла, не е показало клинично значимо влияние на микофенолат мофетил върху потискащия ефект на пероралните контрацептиви върху овулацията. Серумните нива на лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона не са се повлияли значително. Фармакокинетиката на пероралните контрацептиви не се повлиява в клиничнозначима степен от едновременното приложение с микофенолат мофетил (вж. също точка 4.5).

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При експериментални модели, микофенолат мофетил не е бил канцерогенен. Най-високата доза, тествана при проучванията на канцерогенността при животни, е довела до приблизително 2 до 3 пъти по-висока системна експозиция (AUC или $C_{max}$) в сравнение с наблюдаваната при пациенти с бъбречна трансплантация 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* с миша лимфома и *in vivo* микронуклеарен тест върху костен мозък на мишки) са демонстрирали, че микофенолат мофетил има потенциал да предизвиква хромозомни аберации. Тези ефекти може да са свързани с фармакодинамичния начин на действие, т.е. с инхибиране на нуклеотидния синтез в чувствителните клетки. Други тестове *in vitro* за откриване на генни мутации не са показали генотоксична активност.

При тератологичните проучвания върху плъхове и зайци са наблюдавани фетални резорбции и малформации при плъхове при доза от 6 mg/kg/дневно (включително анофталмия, агнатия и хидроцефалия) и при зайци при доза от 90 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 (вижте точка 4.6).

Хемопоетичната и лимфната системи са основните, засегнати при токсикологичните изследвания, проведени с микофенолат мофетил 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 се наблюдават при маймуни при най-високата доза (нива на системна експозиция, равни или по-високи от клиничната експозиция). Профилът на неклинична токсичност на микофенолат мофетил изглежда е съвместим с нежеланите събития, наблюдавани при клиничните изпитвания върху хора, които понастоящем осигуряват данни за безопасност с по-голямо значение за популацията пациенти (вижте точка 4.8).

**Оценка на риска за околната среда (ERA)**
Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че активното вещество МФК може да представлява риск за подпочвените води чрез брегово филтриране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

# 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

## 6.1 Списък на помощните вещества

**Съдържание на капсулата:**
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Повидон k 90
Кроскармелоза натрий
Талк
Магнезиев стеарат

**Обвивка на капсулата:**
Желатин
Натриев лаурилсулфат
Fd и c blue 2 (e132)
Титанов диоксид (e 171)
Червен железен оксид (e172)
Жълт железен оксид (e172)
Черното мастило съдържа:
Шеллак
Черен железен оксид

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

## 6.3 Срок на годност

36 месеца.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Микофенолат мофетил 250 mg капсули са опаковани в PVC/PVDC/алуминиеви блистери.
1 картонена опаковка съдържа 100 капсули (в блистери по 10).
1 картонена опаковка съдържа 300 капсули (в блистери по 10).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677, Warszawa, Mazowieckie
Полша




# 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20110485

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

Дата на първо разрешаване: 09.08.2011 г.
Дата на последно подновяване: 04.02.2019 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2026 г.