

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Mycophenolate mofetil Accord 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

Lilafärgade, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med 'AHI' på den ena sidan, och '500' på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot akut transplantatavstötning efter allogen njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider hos vuxna och pediatrika patienter (1 till 18 år).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Dosering

Vuxna

Njurtransplantation:

Behandling bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn).

Hjärttransplantation:

Behandling bör initieras inom 5 dygn efter transplantation. Den rekommenderade dosen vid hjärttransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g/dygn).

Levertransplantation:

Behandling med intravenöst mykofenolatmofetil bör administreras under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt mykofenolatmofetil så snart det kan tolereras. Den rekommenderade orala dosen vid levertransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population (1 till 18 år):

Doseringsinformationen för pediatrika patienter i detta avsnitt gäller för alla orala beredningsformer inom gruppen mykofenolatmofetil, beroende på vad som är lämpligt. Olika orala beredningsformer ska inte bytas ut utan klinisk övervakning.

Den rekommenderade initiala dosen av mykofenolatmofetil till pediatrika patienter efter njur-, hjärt- och levertransplantation är 600 mg/m² (av kroppsytan (BSA)) givet peroralt två gånger dagligen (initial total daglig dos får inte överstiga 2 g eller 10 ml av den orala suspensionen).

Dos och läkemedelsform ska anpassas individuellt baserat på klinisk bedömning. Om den rekommenderade initiala dosen tolereras väl men inte uppnår kliniskt adekvat immunsuppression hos hjärt- och levertransplanterade pediatrika patienter, kan dosen ökas till 900 mg/m² kroppsytan två gånger dagligen (maximal total daglig dos på 3 g, eller 15 ml av den orala suspensionen). Den rekommenderade underhållsdosen till njurtransplanterade pediatrika patienter kvarstår på 600 mg/m² två gånger dagligen (maximal total daglig dos är 2 g eller 10 ml av den oral suspensionen).

Mykofenolatmofetil pulver till oral suspension ska ges till patienter som inte kan svälja kapslar och tabletter och/eller med en kroppsytan under 1,25 m² på grund av ökad risk för kvävning. Patienter med en kroppsytan på 1,25 till 1,5 m² kan ges mykofenolatmofetil kapslar i en dos om 750 mg två gånger dagligen (1,5 g/dygn). Patienter med en kroppsytan på minst 1,5 m² kan ges mykofenolatmofetil kapslar eller tabletter i en dos om 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkningen.

Särskilda patientgrupper:

Äldre:

Den rekommenderade dosen om 1 g två gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g två gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation är lämplig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion:

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet < 25 ml/min/1,73 m²) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör dessutom övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kraftigt nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom. Det finns inga data avseende hjärttransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom.

Behandling vid transplantatavstötning:

Vuxna

Mykofenolsyra (MPA) är den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil. Vid njurtransplantatavstötning ändras inte farmakokinetiken för MPA; dosreduktion eller avbrytande av behandlingen behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen efter hjärttransplantatavstötning. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för behandling av första eller refraktär avstötning hos pediatrika transplanterade patienter.

Administreringssätt

Oral användning.

Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet

Eftersom mykofenolatmofetil har visat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör tabletterna inte krossas för att undvika att pulver inandas eller kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Vid sådan kontakt ska det berörda området tvättas noggrant med tvål och vatten; ögonen sköljs med rent vatten.

4.3 Kontraindikationer

Mycophenolate mofetil Accord ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot detta läkemedel har iakttagits (se avsnitt 4.8).

Behandling ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.6).

Behandling ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).

Behandling ska inte ges till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel. Som allmänt råd bör patienter, för att minska risken för hudcancer, utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, som mykofenolatmofetil, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakterier, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner omfattar latent viral reaktivering exempelvis hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus-associerad nefropati och JC-virus-associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel.

Dessa infektioner har ofta ett samband med en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsuppressiva patienter med försämrad njurfunktion eller neurologiska symtom. Mykofenolsyra har en cytostatisk effekt på B- och T-lymfocyter och därför kan ökad allvarlighetsgrad av covid-19 förekomma och lämpliga kliniska åtgärder bör övervägas.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som får Mycophenolate mofetil Accord i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I några fall ledde byte från Mycophenolate mofetil Accord till ett annat immunsuppressivt läkemedel till att IgG-värdena i serum återgick till normala värden. Immunglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med Mycophenolate mofetil Accord och utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig

klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolatsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått Mycophenolate mofetil Accord i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I några fall resulterade byte från Mycophenolate mofetil Accord till ett annat immunsuppressivt läkemedel till att de respiratoriska symtomen förbättrades. Risken för bronkiektasi kan kopplas samman med hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det finns även isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående lungsymtom, t.ex. hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med mykofenolatmofetil bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan sättas i samband med behandlingen som sådan, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar mykofenolatmofetil bör kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om neutropeni utvecklas (antalet neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) så är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med behandlingen med mykofenolatmofetil.

Fall av ren erythrocytplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om mykofenolatmofetil-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplantat ska förändringar i mykofenolatmofetil-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som får mykofenolatmofetil ska instrueras att omedelbart rapportera alla tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssvikt.

Patienter ska informeras om att under behandling med mykofenolatmofetil kan vaccinationer vara mindre effektiva och att levande försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5). Influensavaccinering kan vara av värde. Förskrivare hänvisas till nationella riktlinjer för influensavaccinering.

Magtarmkanalen

Mykofenolatmofetil har satts i samband med ökad frekvens av störningar i mag-tarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation. Behandling bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig gastrointestinal sjukdom.

Mykofenolat är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Läkemedlet bör därför undvikas hos patienter med sällan förekommande ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhan och Kelley-Seegmiller-syndrom.

Interaktioner

Försiktighet bör iakttas vid byte av kombinationsbehandling från behandlingar som innehåller immunsuppressiva läkemedel som påverkar MPA:s enterohepatiska kretslopp, t.ex. ciklosporin, till andra som saknar denna effekt, t.ex. takrolimus sirolimus, belatacept eller vice versa eftersom detta kan resultera i förändringar av MPA-exponeringen. Läkemedel som påverkar MPA:s enterohepatiska cykel (t.ex. kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken att både plasmanivåerna av mykofenolat och dess effektivitet minskar (se även avsnitt 4.5).

Det rekommenderas att mykofenolatmofetil inte bör ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

Risk/nytta värdering av mykofenolatmofetil i kombination med sirolimus har inte fastställts (se även avsnitt 4.5).

Terapeutisk läkemedelsövervakning

Terapeutisk läkemedelsövervakning av MPA kan vara lämpligt vid byte av kombinationsbehandling (t.ex. från ciklosporin till takrolimus eller vice versa) eller för att säkerställa adekvat immunsuppression hos patienter med hög immunologisk risk (t.ex. risk för avstötning, behandling med antibiotika, tillägg eller borttag av ett interagerande läkemedel).

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Mycket begränsad information efter marknadsintroduktionen tyder på en högre frekvens av följande biverkningar hos patienter under 6 års ålder jämfört med äldre patienter:

- lymfom eller andra maligniteter, särskilt lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation hos hjärttransplanterade patienter.
- sjukdomar i blodet och lymfsystemet inklusive anemi och neutropeni hos hjärttransplanterade patienter. Detta gäller för barn under 6 års ålder jämfört med äldre patienter och jämfört med pediatrika patienter som fått lever-/njurtransplantat.
Patienter som tar mykofenolatmofetil ska kontrolleras med avseende på fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, två gånger per månad under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under det första året. Om neutropeni utvecklas kan det vara lämpligt att göra ett uppehåll i behandlingen eller avsluta mykofenolatmofetil.
- gastrointestinala sjukdomar inklusive diarré och kräkningar.
Behandlingen ska ges med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig sjukdom i matsmältningssystemet.

Äldre population

Äldre patienter kan löpa ökad risk för biverkningar, t.ex. vissa infektioner (inklusive vävnadsinvasiv cytomegalusvirus-infektion) och eventuellt gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre personer (se avsnitt 4.8).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Missfall (frekvens på 45 % till 49 %) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23 % till 27 %) har rapporterats efter exponering för mykofenolatmofetil under graviditet. Därför är behandling kontraindicerad under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga patienter måste göras medvetna om riskerna och följa rekommendationerna som anges i avsnitt 4.6 (t.ex. preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med mykofenolatmofetil. Läkare ska säkerställa att kvinnor som tar mykofenolatmofetil förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera läkare om det finns risk för graviditet.

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

På grund av robusta kliniska bevis som visar på en hög risk för missfall och medfödda missbildningar när mykofenolatmofetil används vid graviditet ska alla åtgärder vidtas för att undvika graviditet under behandling. Därför måste fertila kvinnor använda minst en tillförlitlig form av preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan mykofenolatmofetil-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två

kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra för att minska risken för misslyckad preventivmedelsanvändning och oavsiktlig graviditet.

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att lämna ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen påbörjas samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor och, om tillämpligt, till manliga patienter.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter får inte lämna blod under behandlingen och under minst 6 veckor efter att behandlingen med mykofenolatmofetil upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter att behandlingen med mykofenolatmofetil upphört.

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir

Högre plasmakoncentrationer av aciklovir sågs när mykofenolatmofetil gavs tillsammans med aciklovir jämfört med när aciklovir administrerades separat. Förändringarna i farmakokinetiken för MPAG (fenolglukuroniden av MPA) var minimala (MPAG ökade med 8%) och anses inte vara av klinisk betydelse. Eftersom plasmakoncentrationerna av MPAG ökar vid nedsatt njurfunktion, på samma vis som för aciklovir, finns en risk att mykofenolatmofetil och aciklovir, eller dess prodrugs såsom valaciklovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

Antacida och protonpumphämmare (PPI)

Minskad exponering för MPA har observerats när antacida, såsom magnesium och aluminiumhydroxider, och PPI, inklusive lansoprazol och pantoprazol, administrerades med mykofenolatmofetil. Vid jämförelse av andelen transplantatavstötningar eller andelen transplantatförluster hos patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och som tog PPI jämfört med patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och som inte tog PPI, kunde ingen signifikant skillnad ses. Dessa data stöder extrapolering av detta fynd till alla antacida eftersom minskningen i exponering när mykofenolatmofetil administrerades tillsammans med magnesium och aluminiumhydroxider är betydligt mindre än när mykofenolatmofetil administrerades tillsammans med PPI.

Läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation (t.ex. kolestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Försiktighet bör iakttas med läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation på grund av risken för en minskad effekt av mykofenolatmofetil.

Kolestyramin

Efter administrering av en engångsdos 1,5 g mykofenolatmofetil till friska försökspersoner förbehandlade med 4 g kolestyramin tre gånger dagligen under 4 dagar skedde en 40 %-ig reduktion av AUC-värdena för MPA (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Försiktighet bör iakttas under samtidig behandling på grund av risken för en minskad effekt av mykofenolatmofetil.

Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkas inte av mykofenolatmofetil. Om däremot CsA-behandling avbryts vid samtidig behandling med mykofenolatmofetil, bör en 30%-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA påverkar MPA:s enteropatiska kretslopp som leder till minskad MPA-exponering med 30-50 % hos njurtransplanterade patienter behandlade med mykofenolatmofetil och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte påverkar MPA:s enterohepatiska kretslopp.

Antibiotika som eliminerar β -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t.ex. aminoglykosider, cefalosporin, fluorokinolon och penicillinklasser av antibiotika) kan interferera med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation och därför leda till reducerad systemisk exponering för MPA. Information om följande antibiotika är tillgänglig:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra

Reduktioner i predos (dalvärde) MPA-koncentrationer på cirka 50 % har rapporterats hos mottagare av njurtransplantat under dagarna direkt efter att behandling med oralt ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra inletts. Denna effekt tenderar att minska vid fortsatt användning av antibiotika och upphöra inom några dagar efter att antibiotikabehandlingen avslutas. Förändringarna i predosnivån representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring i mykofenolatmofetil-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort efter antibiotikabehandling.

Norfloxacin och metronidazol

Ingen signifikant interaktion observerades när mykofenolatmofetil administrerades samtidigt med norfloxacin eller metronidazol var för sig till friska försökspersoner. När däremot norfloxacin och metronidazol kombinerades minskade exponeringen av MPA med cirka 30 % efter en singeldos med mykofenolatmofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

Läkemedel som påverkar glukuronidering (t.ex. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av läkemedel som påverkar glukuronidering av MPA kan ändra exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med mykofenolatmofetil.

Isavukonazol

En ökning av MPA-exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) med 35 % observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig administrering av telmisartan och mykofenolatmofetil ledde till cirka 30 % minskning av MPA-koncentrationer. Telmisartan ändrar elimineringen av MPA genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma), som i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för uridindifosfat glukuronyltransferas isoform 1A9 (UGT1A9). Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Ganciklovir

Baserat på resultat av en enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolatmofetil och intravenöst ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av

mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.2) och ganciklovir är det att förmoda att samtidig tillförsel av dessa substanser (som båda utsöndras via renal tubulär sekretion) kan resultera i förhöjning av MPAG- och ganciklovirkoncentrationerna. Någon påtaglig förändring av farmakokinetiken för MPA förväntas inte och justering av mykofenolatmofetil dosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av mykofenolatmofetil och ganciklovir, eller dess prodrugs såsom valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

Orala preventivmedel

Farmakodynamiken och farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte till en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 5.2).

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av mykofenolatmofetil och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA ($AUC_{0-12 \text{ tim}}$) med 18% till 70%. Det rekommenderas att koncentrationnivåerna för MPA kontrolleras och att mykofenolatmofetil-dosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt när rifampicin administreras samtidigt.

Sevelamer

Vid samtidig administrering av mykofenolatmofetil och sevelamer noterades en minskning av $C_{\max}$ med 30% och $AUC_{0-12 \text{ tim}}$ med 25% för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs. transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att mykofenolatmofetil administreras minst en timme före eller tre timmar efter intag av sevelamer för att minimera effekten på absorptionen av MPA. Det finns inga data för mykofenolatmofetil med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på mykofenolatmofetil och takrolimus påverkades inte AUC och $C_{\max}$ av MPA, den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20%-ig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av mykofenolatmofetil (1,5 g två gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4).

Levande vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunsvär. Antikroppssvaret på andra vacciner kan försvagas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner

Samtidig administrering av probenecid och mykofenolatmofetil till apor ökade AUC för MPAG trefaldigt. Andra substanser som är kända för att utsöndras tubulärt via njurarna kan således konkurrera med MPAG och på så sätt kan plasmakoncentrationerna av MPAG eller den andra substansen öka.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Graviditet under tiden mykofenolatmofetil används måste undvikas. Därför måste fertila kvinnor använda minst en form av tillförlitligt preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra.

Graviditet

Mykofenolatmofetil är kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnliga patienter måste göras medvetna om den ökade risken för missfall och medfödda missbildningar i början av behandlingen och måste få råd om hur graviditet förebyggs och planeras.

Innan behandling startar ska fertila kvinnor ha två negativa graviditetstest på serum eller urin med en känslighet på 25 mIU/ml för att utesluta att ett foster oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Det rekommenderas att det andra testet ska göras 8–10 dagar efter det första testet. Vid transplantation från en avliden donator, om det inte är möjligt att genomföra två tester med 8–10 dagars mellanrum innan behandlingen startar (på grund av tidpunkten för tillgång av transplantatorgan), måste ett graviditetstest göras direkt innan behandlingen startar och ett ytterligare test 8–10 dagar senare. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t.ex. om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten från alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter skall rådas att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med en ökad risk för missfall och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet.

- Missfall har rapporterats hos 45–49 % av gravida kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil, jämfört med en rapporterad frekvens på mellan 12 och 33 % hos organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva läkemedel än mykofenolatmofetil.
- Baserat på litteraturreporter förekom missbildningar hos 23 till 27 % av levande födda barn till kvinnor exponerade för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3 % av levande födda barn hos den totala populationen och cirka 4 till 5 % av levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva läkemedel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar har observerats efter godkännandet för försäljning hos barn till patienter som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditet i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Följande missbildningar var de vanligaste rapporterade:

- Öronmissbildningar (t.ex. att ytterörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången (mellanörat);
- Ansiktsmissbildningar som kluven läpp, gomspalt, mikrognati och orbital hypertelorism
- Ögonmissbildningar (t.ex. kolobom)
- Kongenital hjärtsjukdom såsom förmaks- och kammarseptumdefekter;
- Missbildningar av fingrarna (t.ex. polydaktyli, syndaktyli)
- Trakeoesofageala missbildningar (t.ex. esofageal atresi)
- Missbildningar i nervsystemet t.ex. spina bifida
- Njurmissbildningar

Dessutom finns enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi
- Medfödd choroid plexuscysta
- Agenesi av septum pellucidum
- Agenesi av olfaktoriska nerver

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Begränsade data visar att mykofenolsyra utsöndras i bröstmjölkhos människor. På grund av risken för att mykofenolsyra kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är behandling kontraindicerad hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

Män

De begränsade kliniska data som finns tillgängliga tyder inte på en ökad risk för missbildning eller missfall efter att fadern exponerats för mykofenolatmofetil.

Mykofenolsyra (MPA) är en stark teratogen. Det är inte känt om MPA finns i sädesvätska. Beräkningar baserade på djurdata visar att den maximala mängden MPA som möjligen skulle kunna överföras till kvinnan är så liten att det är osannolikt att det har någon effekt. Mykofenolat har visats vara genotoxiskt i djurstudier vid koncentrationer som endast med liten marginal överskrider den terapeutiska exponeringen för människa så risken för genotoxiska effekter på spermier kan inte helt uteslutas.

Därför rekommenderas följande försiktighetsåtgärder: sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel under tiden den manliga patienten behandlas och i minst 90 dagar efter att mykofenolatmofetil avslutats. Fertila manliga patienter ska göras medvetna om och diskutera med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal de potentiella riskerna med att bli far.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hade ingen effekt på fertiliteten hos hanrättor vid orala doser upp till 20 mg/kg/dag. Systemexponeringen vid denna dos representerar 2 – 3 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag hos njurtransplanterade patienter och 1,3 – 2 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 3 g/dag hos hjärttransplanterade patienter. I en fertilitets- och reproduktionsstudie på honrättor orsakade orala doser på 4,5 mg/kg/dag missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) hos första generationen avkomma i frånvaro av maternell toxicitet. Systemexponeringen vid denna dos var cirka 0,5 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag till njurtransplanterade patienter och cirka 0,3 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen på 3 g/dag till hjärttransplanterade patienter. Inga effekter på fertilitet eller reproduktiva parametrar var uppenbara hos mödrarna eller i nästa generation.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mykofenolatmofetil har måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Behandlingen kan orsaka somnolens, förvirring, yrsel, skakningar och hypotension och därför bör patienter rådas till att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Diarré (upp till 52,6%), leukopeni (upp till 45,8%), bakterieinfektioner (upp till 39,9%) och kräkningar (upp till 39,1%) var bland de vanligaste och/eller allvarligaste biverkningarna som associerades med administrering av mykofenolatmofetil i kombination med ciklosporin och kortikosteroider. Det finns också belägg för en ökad frekvens av vissa typer av infektioner (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen är listade i tabell 1, enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) tillsammans med frekvenserna. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). På grund av de stora skillnaderna i frekvens som observerades vid vissa biverkningar över de olika

transplantationsindikationerna, presenteras frekvensen separat för njur-, lever och hjärttransplanterade patienter.

Tabell 1 Biverkningar i studier där behandling med mykofenolatmofetil undersökts hos vuxna och ungdomar, eller genom övervakning efter marknadsintroduktionen

Biverkning (MedDRA) Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infektioner och infestationer			
Bakterieinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Svampinfektioner	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Protozoinfektioner	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Virusinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			
Benign hudcancer	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Lymfom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Lymfoproliferativ sjukdom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Neoplasm	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hudcancer	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ren erytrocytaplasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Benmärgssvikt	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ekkymos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Leukocytos	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Leukopeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pancytopeni	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Pseudolymfom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition			
Acidos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hyperkolesterolemi	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hyperglykemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperkalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperlipidemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hypokalcemi	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypofosfatemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hyperurikemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Gikt	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Viktnedgång	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Psykiska störningar			
Förvirringstillstånd	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Depression	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Insomnia	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Agitation	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Ängest	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Onormala tankar	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertoni	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Parestesi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Somnolens	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Tremor	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kramper	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga

Hjärtat			
Takykardi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkär			
Hypertension	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypotension	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lymfocele	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ventrombos	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Vasodilatation	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hosta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Utgjutning i lungsäcken	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lungfibros	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen			
Utspänd buk	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Buksmäta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kolit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Förstopning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Minskad aptit	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspepsi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Esofagit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Rapning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Flatulens	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gastrit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Magsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gingival hyperplasi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ileus	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Munsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Stomatit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Kräkning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Immunsystemet			
Överkänslighet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypogamma-Globulinemi	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Anafylaktiska reaktioner	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar			
Ökade alkaliska fosfataser i blodet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ökat laktatdehydrogenas i Blodet	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket vanliga
Ökade leverenzymmer	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hepatit	Vanliga	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gulsot	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hud och subkutan vävnad			
Akne	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Alopeci	Vanliga	Vanliga	Vanliga

Hudutslag	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hudhypertrofi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Artralgi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskelsvaghet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Njurar och urinvägar			
Förhöjt blodkreatinin	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjd blodurea	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hematuri	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
Nedsatt njurfunktion	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Asteni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Frossa	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ödem	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Bråck	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Sjukdomskänsla	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Smärta	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Feber	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4). Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter visade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

Infektioner

Alla patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel löper en ökad risk för bakteriella infektioner, virus- och svampinfektioner (vissa med dödligt förlopp), inklusive de som orsakas av opportunistiska patogener och latent virusreakivering. Risken ökar med total immunsuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De allvarligaste infektionerna var sepsis, peritonit, meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. De vanligaste opportunistiska infektionerna hos patienter som erhållit mykofenolatmofetil (2 g eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, CMV viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil.

Blodet och lymfsystemet

Cytopenier, inklusive leukopeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil och kan leda till eller bidra till att infektioner och blödningar uppkommer (se avsnitt 4.4). Agranulocytos och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil, i några fall med dödligt förlopp.

Fall av ren erythrocytaplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en ”vänsterförskjutning” (”left shift”) i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får mykofenolatmofetil.

Magtarmkanalen

De allvarligaste gastrointestinala biverkningarna var magsår och blödning vilka är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil. Sår i mun och esofagus, magsår, duodenalsår och intestinala sår som ofta kompliceras med blödning liksom blodig kräkning, blodig avföring och blödande former av gastrit och kolit rapporterades ofta i de pivotala kliniska prövningarna. De vanligaste gastrointestinala biverkningarna var dock diarré, illamående och kräkning. Endoskopisk undersökning av patienter med mykofenolatmofetil -relaterad diarré har i enstaka fall visats vara villi intestinales atrofi (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden

Fall av spontan abort har rapporterats hos patienter som exponerats för mykofenolatmofetil, framförallt under den första trimestern, se avsnitt 4.6.

Medfödda störningar

Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som exponerats för mykofenolat i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och lungfibros hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna.

Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Ödem, inklusive perifert ödem, ansiktsödem och skrotumödem, rapporterades mycket ofta i de pivotala prövningarna. Muskuloskeletal smärta såsom myalgi och smärta i nacke och rygg rapporterades också mycket ofta.

Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare har beskrivits av erfarenheter efter att produkten introducerades på marknaden som en paradoxal proinflammatorisks reaktion associerad till behandling med mykofenolat mofetil och mykofenolsyra som karakteriseras av feber, artralgi, artrit, muskelsmärta och förhöjda inflammatoriska markörer. Fallrapporter visade en snabb förbättring efter att läkemedlet sattes ut.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Typ och frekvens av biverkningar bedömdes i en långtids klinisk prövning, som rekryterade 33 pediatrika njurtransplanterade patienter, i åldern 3 till 18 år, som fick 23 mg/kg peroralt mykofenolatmofetil två gånger dagligen. Sammantaget var säkerhetsprofilen hos dessa 33 barn och ungdomar likartad med det som observerats hos vuxna mottagare av solida organtransplantat.

Liknande observationer gjordes i en annan klinisk prövning vilken rekryterade 100 pediatrika njurtransplanterade patienter i åldern 1 till 18 år. Typ och frekvens av biverkningar hos patienter som fick mykofenolatmofetil 600 mg/m², upp till 1 g/m² peroralt 2 gånger dagligen var jämförbar med de som observerats hos vuxna patienter som fått 1 g mykofenolatmofetil två gånger dagligen. En sammanfattning av frekvent förekommande biverkningar visas i tabell 2 nedan:

Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar som observerats mer frekvent i en klinisk prövning som undersökt mykofenolatmofetil hos 100 pediatrika njurtransplanterade patienter (ålder/ytabaserad dosering [600 mg/m² upp till 1 g/m² två gånger dagligen])

Biverkning (MedDRA)	< 6 år (n = 33)	<u>6-11 år</u> (n = 34)	12-18 år (n = 33)
Organsystem			
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga (48,5 %)	Mycket vanliga (44,1 %)	Mycket vanliga (51,5 %)
<u>Blodet och lymfsystemet</u>			
Leukopeni	Mycket vanliga (30,3 %)	Mycket vanliga (29,4 %)	Mycket vanliga (12,1 %)
Anemi	Mycket vanliga (51,5 %)	Mycket vanliga (32,4 %)	Mycket vanliga (27,3 %)
<u>Magtarmkanalen</u>			
Diarré	Mycket vanliga (87,9 %)	Mycket vanliga (67,6 %)	Mycket vanliga (30,3 %)
Kräkning	Mycket vanliga (69,7 %)	Mycket vanliga (44,1 %)	Mycket vanliga (36,4 %)

Baserat på begränsade data från undergrupperna (dvs. 33 av de 100 patienterna) var det en högre frekvens av svår diarré (vanlig, 9,1 %) och mukokutan candida (mycket vanlig, 21,2 %) hos barn under 6 års ålder jämfört med den äldre pediatrika kohorten där inga fall av svår diarré rapporterades (0,0 %) och mukokutan candida var vanlig (7,5 %).

Genomgång av den tillgängliga medicinska litteraturen på pediatrika patienter med lever- och hjärttransplantat, visar att typ och frekvens av de rapporterade biverkningarna överensstämde med de som observerats hos pediatrika och vuxna patienter efter njurtransplantation.

Mycket begränsade data efter marknadsintroduktionen tyder på en högre frekvens av följande biverkningar hos patienter under 6 års ålder jämfört med äldre patienter (se avsnitt 4.4):

- lymfom och andra maligniteter, särskilt lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation hos hjärttransplanterade patienter
- sjukdomar i blodet och lymfsystemet inklusive anemi och neutropeni hos hjärttransplanterade patienter under 6 års ålder jämfört med äldre patienter och jämfört med pediatrika patienter som fått lever-/njurtransplantat
- gastrointestinala sjukdomar inklusive diarré och kräkning.

Njurtransplanterade patienter under 2 års ålder kan löpa högre risk för infektioner och respiratoriska händelser jämfört med äldre patienter. Dessa data ska emellertid tolkas med försiktighet på grund av ett mycket begränsat antal rapporter efter marknadsintroduktionen som gäller samma patienter som lider av fler infektioner.

I händelse av biverkningar kan tillfällig dosreduktion eller avbrott i behandlingen övervägas om det bedöms vara kliniskt nödvändigt.

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) kan i allmänhet löpa en större risk att få biverkningar av immunsuppressiv behandling. Äldre patienter kan ha större risk att få vissa infektioner (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirus-infektion) och då möjligen ökad risk för gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter, när mykofenolatmofetil utgör del av immunsupprimerande kombinationsterapin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I de allra flesta av dessa fall rapporterades antingen inga biverkningar eller så var de i linje med läkemedlets kända säkerhetsprofil och hade ett gynnsamt utfall. Enstaka allvarliga biverkningar inklusive ett fatalt fall observerades emellertid efter marknadsintroduktionen.

Det förmodas att en överdosering av mykofenolatmofetil möjligen kan resultera i en för stark suppression av immunsystemet och att känsligheten för infektioner samt benmärgssuppression ökar (se avsnitt 4.4). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med mykofenolatmofetil avbrytas eller dosen sänkas (se avsnitt 4.4).

Hemodialys kan ej förväntas avlägsna MPA eller MPAG i kliniskt signifikanta mängder. Gallsyrebindande medel, såsom kolestyramin kan avlägsna MPA genom att minska den enterohepatiska recirkulationen av läkemedlet (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel ATC-kod L04AA06.

Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylesteren av MPA. MPA är en selektiv, icke-kompetitiv reversibel hämmare av inosin-monofosfat-dehydrogenas (IMPDH) och hämmar därför nysyntesen av guanosin-nukleotid utan att införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är starkt beroende av den primära syntesvägen av puriner, har MPA en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

I tillägg till dess hämning av IMPDH och den resulterande förlusten av lymfocyter påverkar MPA också cellulära "checkpoints" som är ansvariga för den metabola programmeringen av lymfocyter. Det har visats, med användande av humana CD4⁺ T-celler, att MPA skiftar transkriptionella aktiviteter i lymfocyter från ett proliferativt tillstånd till katabola processer som är relevanta för metabolism och överlevnad och som leder till ett anergiskt tillstånd av T-celler varigenom cellerna blir okänsliga mot sina specifika antigen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliseras mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan mykofenolatmofetils immunsupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförsel, baserat på MPA AUC, är 94% räknat i förhållande till intravenös mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g två gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. MPA $C_{\max}$ minskade dock med 40% vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan inte uppmätas i plasma efter peroral administrering.

Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningar i plasmakoncentrationen av MPA ca. 6-12 tim efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en ca 40%-ig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation.

Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är 97% av MPA bundet till plasma-albumin.

Under den tidiga post-transplantationsperioden (< 40 dagar efter transplantationen) var hos njur-, hjärt- och levertransplanterade patienter medelvärdena på AUC och $C_{\max}$ för MPA ungefär 30 respektive 40 % lägre jämfört med under den senare post-transplantationsperioden (3-6 månader efter transplantationen).

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenol-glukuroniden av MPA (MPAG). *In vivo* återomvandlas MPAG till fritt MPA via det enterohepatiska kretsloppet. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) bildas också. AcMPAG är farmakologiskt aktiv och tros vara ansvarig för vissa MMF:s biverkningar (diarré, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (<1% av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil ledde till att hela den administrerade dosen återfanns, varav 93% i urin och 6% i feces. Större delen (ca 87%) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

Vid terapeutiska koncentrationer försvinner inte MPA och MPAG vid hemodialys. Vid höga plasmakoncentrationer av MPAG (>100 µg/ml) försvinner däremot små mängder av MPAG. Genom att påverka läkemedlets enterohepatiska recirkulation minskar gallsyrabindare som kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

Dispositionen för MPA är beroende på flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och multiresistensassocierat protein 2 (MRP2) är inblandade i dispositionen av MPA. OATP-isoformer, MRP2 och bröstcancerresistent protein (BCRP) är transportörer förknippade med glukoronidernas biliära utsöndring. Multiresistensassocierat protein 1 (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsat till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala organiska anjontransportörer.

Enterohepatisk recirkulation stör korrekt bestämning av MPAs dispositionsparametrar, endast skenbara värden kan indikeras. Hos friska frivilliga och patienter med autoimmuna sjukdomar observerades ungefärliga värden för clearance på 10,6 l/tim respektive 8,27 l/tim och värden för halveringstid på 17 timmar observerades. Hos transplanterade patienter var medelvärden för clearance högre (intervall 11,9-34,9 l/tim) och medelvärden för halveringstid var kortare (5-11 timmar) med liten skillnad mellan njur-, lever- eller hjärttransplanterade patienter. Hos individuella patienter varierade dessa elimineringsparametrar baserat på typ av samtidig behandling med andra immunsuppressiva

medel, tid efter transplantation, koncentration av plasmaalbumin och njurfunktion. Dessa faktorer förklarar varför minskad exponering för mykofenolat ses när mykofenolatomofetil administreras tillsammans med ciklosporin (se avsnitt 4.5) och varför plasmakoncentrationerna tenderar att öka över tid jämfört med vad som observeras direkt efter transplantationen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner/grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration <25 ml/min/1,73 m²) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28-75% högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var AUC-värdet för MPAG i genomsnitt 3-6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av MPA AUC_{0-12 tim} som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan MPAG AUC_{0-12 tim} var 2-3 gånger högre i den förstnämnda gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av mykofenolatomofetil verkar inte vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades inte MPA-glukuronideringsförmågan nämnvärt av parenkymal leversjukdom. Leversjukdomens effekt på dessa processer beror förmodligen på själva sjukdomstillståndet. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallcirros, kan ge en annan effekt.

Pediatrik population

Hos 33 pediatrika njurtransplanterade patienter fastställdes att den dos som förutspåddes ge en AUC_{0-12 tim} för MPA som var närmast målet för exponering på 27,2 h·mg/l var 600 mg/m² och att beräknade doser baserade på uppskattad kroppsytta minskade interindividuell variabilitet (variationskoefficient [CV]) med cirka 10 %. Därför föredras dosering baserad på kroppsytta i stället för dosering baserad på kroppsvikt.

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos upp till 55 pediatrika patienter (ålder 1 till 18 år) som efter njurtransplantation givits 600 mg/m², upp till 1 g/m² mykofenolatomofetil peroralt två gånger dagligen. Denna dos åstadkom MPA AUC-värden som överensstämde med de som setts hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit mykofenolatomofetil i doser om 1 g två gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden enligt tabell 3 nedan. MPA AUC-värdena i de olika pediatrika åldersgrupperna var desamma i den tidiga och senare perioden efter transplantationen.

För levertransplanterade pediatrika patienter har en öppen studie med avseende på säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik av oralt mykofenolatomofetil inkluderat 7 utvärderbara patienter som samtidigt behandlades med ciklosporin och kortikosteroider. Dosen som förutsågs uppnå en exponering på 58 h·mg/l under den stabila perioden efter transplantation beräknades. Medelvärdet $\pm$ SD AUC₀₋₁₂ (justerat till en dos på 600 mg/m²) var $47,0 \pm 21,8$ h·mg/l, justerat C_{max} var $14,5 \pm 4,21$ mg/l, med en mediantid till maximal koncentration på 0,75 h. För att uppnå målet för AUC₀₋₁₂ på 58 h·mg/l sent efter transplantationen skulle en dos i intervallet 740-806 mg/m² två gånger dagligen därför ha krävts i studiepopulationen.

En jämförelse av dosnormaliserade (till 600 mg/m²) AUC-värden för MPA gjordes hos 12 njurtransplanterade pediatrika patienter under 6 års ålder vid 9 månader efter transplantation med

värdena hos 7 levertransplanterade pediatrika patienter [medianålder 17 månader (intervall: 10-60 månader vid inkludering)] vid 6 månader och senare efter transplantation. Jämförelsen visade att AUC-värdena vid samma dos i genomsnitt var 23 % lägre hos levertransplanterade pediatrika patienter jämfört med njurtransplanterade pediatrika patienter. Detta överensstämmer med behovet av högre dosering hos vuxna levertransplanterade patienter jämfört med vuxna njurtransplanterade patienter för att uppnå samma exponering.

Hos vuxna transplanterade patienter som fått samma dos av mykofenolatmofetil ses en likartad exponering av MPA bland njurtransplanterade och hjärttransplanterade patienter. I linje med den etablerade likheten i MPA-exponering mellan pediatrika njurtransplanterade patienter och vuxna njurtransplanterade patienter vid deras respektive godkända doser, är slutsatsen av befintliga data att MPA-exponering med den rekommenderade dosen är likartad hos pediatrika hjärttransplanterade patienter och vuxna hjärttransplanterade patienter.

Tabell 3 Medelvärde för beräknade farmakokinetiska parametrar för MPA utifrån ålder och tid efter transplantationen (njure)

Åldergrupp (n)		Justerad $C_{\max}$ mg/l ^A medel ± SD	Justerad AUC_{0-12} h·mg/l genomsnitt ± SD (KI) ^A
Dag 7			
< 6 år	(17)	13,2 ± 7,16	27,4 ± 9,54 (22,8-31,9)
6-< 12 år	(16)	13,1 ± 6,30	33,2 ± 12,1 (27,3-39,2)
12-18 år	(21)	11,7 ± 10,7	26,3 ± 9,14 (22,3-30,3) ^D
p-värde ^B		-	-
< 2 år ^C	(6)	10,3 ± 5,80	22,5 ± 6,68 (17,2-27,8)
> 18 år	(141)		27,2 ± 11,6
Månad 3			
< 6 år	(15)	22,7 ± 10,1	49,7 ± 18,2
6-< 12 år	(14) ^E	27,8 ± 14,3	61,9 ± 19,6
12-18 år	(17)	17,9 ± 9,57	53,6 ± 20,2 ^F
p-värde ^B		-	-
< 2 år ^C	(4)	23,8 ± 13,4	47,4 ± 14,7
> 18 år	(104)		50,3 ± 23,1
Månad 9			
< 6 år	(12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6-< 12 år	(11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12-18 år	(14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-värde ^B		0,004	-
< 2 år ^C	(4)	25,6 ± 4,25	55,8 ± 11,6
>18 år	(70)		53,5±18,3

AUC_{0-12h} = area under kurvan för plasmakoncentrationstid 0 till 12 tim; KI = konfidensintervall; $C_{\max}$ = maximal koncentration; MPA = mykofenolsyra; SD = standardavvikelse; n = antal patienter.

^A I de pediatrika åldersgrupperna justeras $C_{\max}$ och AUC_{0-12h} till en dos på 600 mg/m²: (95 % konfidensintervall (KI) endast för AUC_{0-12h} dag 7); i den vuxna gruppen justeras AUC_{0-12h} till en dos på 1 g.

^B p-värdet representerar det kombinerade p-värdet för de tre större pediatrika åldersgrupperna och noteras endast om signifikant ($p < 0,05$).

^C Åldersgruppen < 2 år är en delgrupp av åldersgruppen < 6 år: inga statistiska jämförelser gjordes.

^D n = 20.

^E Data för en patient fanns inte tillgängliga på grund av provtagningsfel.

^F n = 16.

Äldre

Farmakokinetiken för mykofenolatmofetil och dess metaboliter har inte visat sig förändras hos äldre patienter (≥65 år) jämfört med yngre transplanterade patienter.

Patienter som tar orala preventivmedel

En studie på samtidig behandling med mykofenolatmofetil (1 g två gånger dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg till 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg till 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av mykofenolatmofetil på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte i en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i carcinogenicitetsstudier på djur gav en 2-3 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3-2 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos hjärtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (3 g/dygn).

Två genotoxiska tester (*in vitro* muslymfomtest och *in vivo* mikrokärntest med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till den farmakodynamiska verkningsmekanismen, dvs hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro* test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocefalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bräck i diafragma och navel) utan att substansen var toxisk för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) hos njurtransplanterade patienter och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (3 g/dygn) hos hjärtransplanterade patienter (se avsnitt 4.6).

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råttor, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos. Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil förefaller stämma väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet, och som nu utgör underlag för säkerhetsdata av större relevans för patientpopulationen (se avsnitt 4.8).

Miljöriskbedömning

Studier avseende miljöriskbedömning har visat att den aktiva substansen MPA kan utgöra en risk för grundvattnet via strandfiltrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
mikrokristallin cellulosa
povidon (K-90)

hydroxipropylcellulosa
renat talk
kroskarmellosnatrium
magnesiumstearat

Tabletthölje:
hypromellos 6 cps
titandioxid (E171)
macrogol 400
indigokarmin aluminiumpigment (E132)
röd järnoxid (E172)
svart järnoxid (E172)
renat talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvara blisterkartorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Mycophenolate mofetil Accord är förpackade i blisterkartor om 50, 150 respektive 250 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Mycophenolate mofetil Accord 500 mg film-dragerade tabletter är förpackade i vita ogenomskinliga PVC/PVdC-aluminiumblister, som i sin tur är förpackade i ytterkartong med bipacksedel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25048

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-07-24/2013-10-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-28