

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mycophenolate mofetil Hexal 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Lavendelfärgad, filmdragerad bikonvex tablett som är slät på båda sidorna, storlek cirka 18,0 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mycophenolate mofetil Hexal är indicerat för profylax mot akut transplantatavstötning efter njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider hos vuxna och pediatriska patienter (1 till 18 år).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Mycophenolate mofetil Hexal bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Dosering

Vuxna

Njurtransplantation

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

Hjärtrtransplantation

Behandling bör initieras inom 5 dygn efter hjärtrtransplantation. Rekommenderad dosering vid hjärtrtransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g daglig dos).

Levertransplantation

Behandling med intravenöst mykofenolatmofetil bör administreras under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt mykofenolatmofetil så snart det kan tolereras. Rekommenderad oral dosering vid levertransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g daglig dos).

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]), administrerat oralt, 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 orala 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 av 750 mg två gånger dagligen (1,5 g daglig dos). Patienter med en kroppsytan större än 1,5 m² kan ges mykofenolatmofetil kapslar eller tabletter i en dos av 1 g två gånger dagligen (2 g daglig dos). 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

Normaldos för äldre patienter är 1 g 2 gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g 2 gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

Nedsatt njurfunktion

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör 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 kroniskt 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 Mycophenolate mofetil Hexal-behandlingen behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen av Mycophenolate mofetil Hexal efter hjärtransplantatavstötning. 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 uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör Mycophenolate mofetil Hexal tabletterna inte krossas för att undvika att pulver inandas eller kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Vid sådan kontakt skall det berörda området tvättas noggrant med tvål och vatten; ögonen sköljs med rent vatten.

4.3 Kontraindikationer

- Mykofenolatmofetil ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot Mykofenolatmofetil har iakttagits (se avsnitt 4.8).
- Mykofenolatmofetil ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- Mykofenolatmofetil-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Mykofenolatmofetil ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).
- Mykofenolatmofetil ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande 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, inklusive mykofenolatmofetil, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom 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 är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med förvärrad 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 fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från mykofenolatmofetil till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att IgG-värdena i serum återgick till normala nivåer. Immunoglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med mykofenolatmofetil och som utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från mykofenolatmofetil till ett annat immunsupprimerande läkemedel i 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 av interstitiell lungsjukdom och lungfibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom 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 mykofenolatmofetil som sådant, 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 mykofenolatmofetil-behandlingen.

Fall av ren erythrocytaplasi (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 behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med mykofenolatmofetil skall instrueras att omedelbart rapportera 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.

Gastrointestinalt

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

Mykofenolatmofetil är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Därför bör läkemedlet 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 kurer som innehåller immunsuppressiva läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet för MPA (mykofenolsyra), 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 MPAs enterohepatiska kretslopp (t.ex. kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av mykofenolatmofetil 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 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 patientgrupper

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 hjärtransplanterade patienter.
- sjukdomar i blodet och lymfsystemet inklusive anemi och neutropeni hos hjärtransplanterade 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 fullständig 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 en ökad risk för biverkningar såsom vissa infektioner (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirusjukdom) och möjligen gastrointestinal blödning och lungödem, jämfört med yngre individer (se avsnitt 4.8).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45 till 49%) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23 till 27%) har rapporterats efter exponering för mykofenolatmofetil under graviditet. Därför är mykofenolatmofetil kontraindicerat vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga patienter måste göras medvetna om riskerna och de måste 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 mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera sin 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. På grund av den genotoxiska potentialen hos mykofenolat (se avsnitt 5.3), måste fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan mykofenolatmofetil-behandlingen startar, under behandling och under 6 månader 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 tillhandahålla 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 startar samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter får inte lämna blod under behandlingen och under minst 6 veckor efter det att behandlingen med mykofenolat upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 3 månader efter det att behandlingen med mykofenolat upphört.

Mycophenolate mofetil Hexal innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. 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 deras prodrugs t.ex. valaciclovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

Antacida och protonpumpshämmare (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, ciklosporin 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 på 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 ej av mykofenolatmofetil. Om däremot CsA-behandling avbryts vid samtidig behandling med mykofenolatmofetil, bör en 30%-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPAs enterohepatiska recirkulation, vilket resulterar i minskad MPA-exponering med 30 - 50% hos njurtransplanterade patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte interfererar med MPAs 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 behandling med telmisartan och mykofenolatmofetil resulterade i en ungefärlig 30% minskning av MPA koncentrationer. Telmisartan ändrar MPAs eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma) uttrycket, vilket 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 mykofenolat och iv 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 deras prodrugs t.ex. 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 koncentrationsnivåerna för MPA kontrolleras och att mykofenolatmofetildosen 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 2 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 mykofenolat används måste undvikas. På grund av den genotoxiska potentialen hos mykofenolat (se avsnitt 5.3), måste fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan Mycophenolate mofetil Hexal-behandlingen startar, under behandling och under 6 månader 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 vid 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 med mykofenolatmofetil startar ska fertila kvinnor ha två negativa graviditetstest från serum eller urin med en känslighet på minst 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 rådats att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med ökad risk för spontan abort och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet:

- Spontana aborter har rapporterats hos 45 till 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 medel än mykofenolatmofetil.
- Baserat på litteraturrapporter förekom missbildningar hos 23 till 27% av levande födda barn till kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3% hos levande födda barn i den totala populationen och cirka 4 till 5% hos levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

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

- Öronmissbildningar (t.ex. att ytterörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången (mellanörat)
- Missbildningar i ansiktet såsom 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 såsom spina bifida
- Missbildningar på njurarna.

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi
- Kongenital choroid plexus cysta
- *Septum pellucidum* agenesi
- Agenes i av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Begränsade data visar att mykofenolsyra utsöndras i bröstmjolk hos människor. På grund av risken för att mykofenolsyra kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är Mycophenolate mofetil Hexal kontraindicerat 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 effektiva preventivmedel under tiden den manliga patienten behandlas och i

minst 3 månader efter att mykofenolatmofetil avslutats. Fertila manliga patienter ska göras medvetna om och diskutera med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal om 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 hjärtransplanterade patienter. I en fertilitets- och reproduktionsstudie på hanrättor 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 hjärtransplanterade 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 effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mykofenolatmofetil kan orsaka somnolens, förvirring, yrsel, skakningar och hypotension och därför bör patienter rådas 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 hjärtransplanterade patienter.

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

Biverkning (MedDRA)	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärtransplantat
Klassificering av organsystem			

	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 tumörer (inkl. 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 erythrocytaplasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Benmärghssvikt	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
Psykiatriska tillstånd			
Förvirringstillstånd	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Depression	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Insomnia	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Agitation	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga

Ångest	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
Blodkärlet			
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, bröstorg 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
Förstoppning	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
Hypogammaglobulinemi	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 vaniga	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 hjärtransplanterade patienter påvisade 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 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 erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Hüet 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 mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

Andningsvägar, bröstorg 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/eller 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 efter marknadsintroduktionen som en paradoxal proinflammatorisk reaktion förknippad med mykofenolatmofetil och mykofenolsyra. Dessa kännetecknas av feber, artralgi, artrit, muskelsmärta och förhöjning av inflammatoriska markörer. Fallrapporter från litteraturen visade snabb förbättring efter utsättning av läkemedlet.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Typ och frekvens av biverkningar bedömdes i en långtids klinisk prövning som rekryterade 33 pediatrika njurtransplanterade patienter, i åldern 3 år 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 två gånger dagligen var jämförbara 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)	6–11 år (n = 34)	12–18 år (n = 33)
Organsystem			
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga (48,5 %)	Mycket vanliga (44,1 %)	Mycket vanliga (51,5 %)
Blodet och lymfsystemet			
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 %)
Magtarmkanalen			
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 hjärtransplantat, 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 hjärtransplanterade patienter
- sjukdomar i blodet och lymfsystemet inklusive anemi och neutropeni hos hjärtransplanterade 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 flera infektioner.

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

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunosuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalavirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när mykofenolatmofetil utgör del av immunsupprimerande kombinationsterapi.

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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
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-morfolinoetylester av MPA. MPA är en selektiv, icke-kompetitiv, reversibel hämmare av inosin-monofosfat-dehydrogenas 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 dess 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 2 gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. Maximal plasmakoncentration av MPA minskade dock med 40% vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan överhuvudtaget 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-glukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* återomvandlas MPAG till fritt MPA via enterohepatisk recirkulation. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) bildas också. AcMPAG är farmakologiskt aktivt och tros vara ansvarig för vissa av MMFs biverkningar (diarré, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (< 1% av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil 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 interferera med enterohepatisk recirkulation av läkemedlet minskar gallsyrabindare såsom kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

MPAs disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2) är involverade i MPAs disposition; OATP isoformer, MRP2 och "breast cancer resistance protein" (BCRP) är transportörer förknippade med glukuronidernas biliära utsöndring. "Multidrug resistance protein 1" (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsad till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala 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 ses när mykofenolatmofetil 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 patientgrupper

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 i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 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 AUC_{0-12tim} för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan AUC_{0-12tim} för MPAG var 2–3 gånger högre i den förra gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av mykofenolatmofetil verkar inte vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros var MPA-glukuroniderings-processen i levern relativt opåverkad av parenkymal leversjukdom. Effekterna av leversjukdom på dessa processer beror troligen på den särskilda sjukdomen. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär biliär cirros, kan ge en annan effekt.

Pediatrik population

Hos 33 pediatrika njurtransplanterade patienter fastställdes att den dos som förutspåddes ge en AUC_{0-12h} 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 kroppsytan minskade interindividuell variabilitet (variationskoefficient [CV]) med cirka 10 %. Därför föredras dosering baserad på kroppsytan 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 mykofenolatmofetil peroralt två gånger dagligen. Denna dos åstadkom AUC-värden för MPA som överensstämde med de som sågs hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit mykofenolatmofetil i en dos av 1 g två gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden enligt tabell 3 nedan. AUC-värdena för MPA över de 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 mykofenolatmofetil 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. Medelvärde $\pm$ SD AUC_{0-12} (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 AUC_{0-12} 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 hjärtransplanterade 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 hjärtransplanterade patienter och vuxna hjärtransplanterade patienter.

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

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

Åldersgrupp (n)	Justerad $C_{\max}$ mg/l ^A medel $\pm$ SD	Justerad AUC_{0-12} h·mg/l medel $\pm$ SD (KI) ^A
Månad 9		
< 6 år (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6 – < 12 år (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12–18 år (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-värde ^B	0,004	-
< 2 år ^C (4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
> 18 år (70)		53,5 $\pm$ 18,3

AUC_{0-12h} = area under kurvan för plasmakoncentration-tid 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 2 gånger dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg och 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg och 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 också avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i karcinogenitetsstudier 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 det farmakodynamiska verkningssättet, såsom 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 hydrocephalus) 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 ämnet var toxiskt 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 råtta, 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 (2 g/dygn). 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 stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (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

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Povidon (E1201)

Talk (E553B)

Magnesiumstearat (E470B)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVdC/Alu-blister

Förpackningsstorlekar: 50 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63271

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-09-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-10