

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Mykofenolatmofetil Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller motsvarande 500 mg mykofenolatmofetil (som hydrokloridsalt).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 25 mg polysorbat 80.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt frystorkat pulver. pH i intervallet cirka 2,4 till 4,1 och osmolalitet i intervallet cirka 300 till 340 mOsmol/kg efter rekonstituering och spädning med 5 % glukosinfusionsvätska vid 6 mg/ml koncentration.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mykofenolatmofetil Accord är indicerat som profylax mot akut transplantatavstötning hos vuxna patienter efter allogen njur- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

VARNING: MYKOFENOLATMOFETIL ACCORD INTRAVENÖS LÖSNING SKA INTE GES SOM BOLUSDOS ELLER SOM SNABB INTRAVENÖS INJEKTION.

Dosering

Mykofenolatmofetil Accord är en alternativ doseringsform till mykofenolatmofetil i peroral form (kapslar, tabletter och pulver till oral suspension) som kan användas i upp till 14 dagar. Initialdosen av Mykofenolatmofetil Accord bör ges inom 24 timmar efter transplantation.

Vuxna

Njurtransplantation:

Rekommenderad dos av mykofenolatmofetil för infusion till njurtransplanterade patienter är 1 g administrerat 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

Levertransplantation:

Rekommenderad dos av Mykofenolatmofetil Accord är 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn). Intravenöst givet Mykofenolatmofetil Accord bör fortsättas med under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt mykofenolatmofetil så snart det kan tolereras. Rekommenderad peroral dosering till levertransplanterade patienter är 1,5 g administrerat två gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt vid behandling med mykofenolatmofetil för infusion hos pediatrika patienter är inte klarlagd. För njur- och levertransplanterade patienter finns inga farmakokinetiska data tillgängliga om mykofenolatmofetil för infusion. Pediatrika indikationer omfattas därför endast av de perorala formuleringarna av mykofenolatmofetil.

Särskilda patientgrupper

Äldre:

Rekommenderad dos för äldre njur- eller levertransplanterade patienter är 1 g som ges två gånger dagligen.

Nedsatt njurfunktion:

Till njurtransplanterade patienter med allvarlig kronisk njurfunktionsnedsättning (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) ska 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 start av transplantatfunktionen postoperativt, (se avsnitt 5.2). Det finns inga data för levertransplanterade patienter med kraftigt kroniskt nedsatt njurfunktion.

Kraftigt nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade 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 inte. 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

Efter beredning till en koncentration av 6 mg/ml ska Mykofenolatmofetil Accord administreras som en långsam intravenös infusion under 2 timmar antingen i en perifer eller central ven (se avsnitt 6.6).

Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, ska man undvika att hud och slemhinnor kommer i direktkontakt med det torra pulvret eller beredd infusionslösning av Mykofenolatmofetil Accord. Vid sådan kontakt tvätta noggrant med tvål och vatten; skölj ögonen med rent vatten.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

Behandling ska inte ges till patienter som är allergiska mot polysorbat 80.

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 vid 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

Patienter som får kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive Mykofenolatmofetil Accord, löper 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, utsätta sig för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom att använda 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-virusassocierad nefropati och JC-virusassocierad 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 pulmonell fibros, 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 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 (neutrofilantal $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med behandlingen med mykofenolatmofetil.

Fall av ren erytrocytaplasi (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 behandlingen med mykofenolatmofetil upphör. Hos mottagare av transplantat ska förändringar i behandlingen med mykofenolatmofetil 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 magtarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation. Behandlingen bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv allvarlig gastrointestinal sjukdom.

Mykofenolat är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällsynt ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhans och Kelley-Seegmillers 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

riskerna för att både plasmanivåerna av mykofenolat och dess effekt minskar (se även avsnitt 4.5). Viss enterohepatisk recirkulation förväntas efter intravenös administrering av mykofenolatomofetil.

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

Risk/nytta-värdering av mykofenolatomofetil 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

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 mykofenolatomofetil under graviditet. Därför är behandling kontraindicerad 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 mykofenolatomofetil. Läkare ska säkerställa att kvinnor som tar mykofenolatomofetil 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 mykofenolatomofetil 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 mykofenolatomofetilbehandlingen 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 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 mykofenolatmofetil upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter det att behandlingen med mykofenolatmofetil upphört.

Hjälpämnen

Polysorbater

Detta läkemedel innehåller 25 mg polysorbat 80 i varje injektionsflaska. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Informera din läkare om du har några kända allergier.

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, 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, är det möjligt att mykofenolatmofetil och aciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valaciklovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet (t.ex. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika):

Försiktighet bör iakttas med läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet på grund av risken för en minskad effekt av mykofenolatmofetil.

Kolestyramin:

Efter administrering av en oral 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 cirka 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 glukuronidation av MPA kan ändra exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med mykofenolatmofetil.

Isavukonazol:

En ökning av MPA-exponering ($AUC_{0-\infty}$) 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 mykofenolatmofetil och i.v. 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 mykofenolatmofetildosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av mykofenolatmofetil och ganciklovir eller deras prodrugs, t.ex. valganciklovir, ska dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

Orala preventivmedel:

Farmakokinetiken och farmakodynamiken 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 exponeringsnivåerna 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 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 behandlingen 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 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 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 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 ska rådas 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 litteraturreporter 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 rapporterats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för mykofenolat under graviditet i kombination med andra immunsuppressiva. 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 bröstmjölken hos människor. Eftersom det inte går att utesluta 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 är 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 avslutas. 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 inga effekter på fertiliteten hos hanråttor 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. I en fertilitets- och reproduktionsstudie på honråttor 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. Ingen effekt 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. Behandling 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- och levertransplanterade patienter.

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

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

Hypertoni	Vanliga	Vanliga
Parestesi	Vanliga	Mycket vanliga
Somnolens	Vanliga	Vanliga
Tremor	Vanliga	Mycket vanliga
Kramper	Vanliga	Vanliga
Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hjärtat		
Takykardi	Vanliga	Mycket vanliga
Blodkär		
Hypertension	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypotension	Vanliga	Mycket vanliga
Lymfocele	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ventrombos	Vanliga	Vanliga
Vasodilatation	Vanliga	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Bronkiektasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hosta	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Utgjutning i lungsäcken	Vanliga	Mycket vanliga
Lungfibros	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
Magtarmkanalen		
Utspänd buk	Vanliga	Mycket vanliga
Buksmärtor	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kolit	Vanliga	Vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Minskad aptit	Vanliga	Mycket vanliga
Diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspepsi	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Esofagit	Vanliga	Vanliga
Rapning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Flatulens	Vanliga	Mycket vanliga
Gastrit	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga
Magsår	Vanliga	Vanliga
Gingival hyperplasi	Vanliga	Vanliga
Ileus	Vanliga	Vanliga
Munsår	Vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga	Vanliga
Stomatit	Vanliga	Vanliga
Kräkning	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Immunsystemet		
Överkänslighet	Mindre vanliga	Vanliga
Hypogammaglobulinemi	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Anafylaktiska reaktioner	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar		
Ökade alkaliska fosfataser i blodet	Vanliga	Vanliga
Ökat laktatdehydrogenas i blodet	Vanliga	Mindre vanliga

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

Flebit och trombos var biverkningar som kunde sättas i samband med den perifera infusionen, båda observerades hos 4 % av patienterna behandlade med Mykofenolatmofetil Accord.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter

Patienter som får en kombinationsbehandling med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, löper en ökad risk för att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4). Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njurtransplanterade 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- 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). Det har rapporterats fall av aplastisk anemi och benmärgssvikt 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, framför allt 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 pulmonell fibros 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 proinflammatorisk 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

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunsuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när mykofenolatmofetil utgör en 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 via adress 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 flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil.

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 inte 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-morfolinoetylestern av MPA. MPA är en selektiv, icke-kompetitiv reversibel hämmare av inosinmonofosfatdehydrogenas och hämmar därför nysyntesen av guanosinnukleotid utan att

införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är kraftigt beroende av nysyntesvägen 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 uppgifter

Distribution

Efter intravenös administrering metaboliseras mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Modersubstansen, mykofenolatmofetil kan uppmätas systemiskt under intravenös infusion. Vid kliniskt relevanta koncentrationer är 97 % av MPA bundet till plasmaalbumin.

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

Under den tidiga post-transplantationsperioden (< 40 dagar) 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 glukuronyltransferas (isoform UGT9A) till den inaktiva fenolglukuronid 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 biverkningar av mykofenolatmofetil (diarre, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (<1 % av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden oralt administrerat 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 kliniska 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 cirkulation 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 hjärtransplanterade 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 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.

Likvärdighet med orala doseringsformer

AUC-värden för MPA efter administrering av intravenöst mykofenolatmofetil 1 g två gånger dagligen till njurtransplanterade patienter under den tidiga post-transplantationsfasen är jämförbara med de värden som observerats efter mykofenolatmofetil doserat 1 g två gånger dagligen peroralt. Behandling med mykofenolatmofetil intravenöst 1 g två gånger dagligen följt av 1,5 g mykofenolatmofetil två gånger dagligen givet peroralt hos levertransplanterade patienter gav AUC-värden för MPA som var lika med de värden som erhöles hos njurtransplanterade patienter som behandlats med mykofenolatmofetil 1 g två gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion:

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner per 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 lindrigt nedsatt njurfunktion eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Studier vid upprepad dosering har inte gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

Försenad start av transplantatfunktion:

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av AUC_{0-12 tim} för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan AUC_{0-12 tim} 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 påverkades inte MPA-glukuronideringsförmågan av parenkymal leversjukdom. Effekterna av leversjukdom på dessa processer beror sannolikt på sjukdomen i sig. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär biliär cirros, kan ge en annan effekt.

Äldre:

Farmakokinetiken för mykofenolatmofetil och dess metaboliter har inte visats 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 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 immunsuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte i 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 carcinogenicitetsstudier på djur gav en 2–3 gånger högre systemexponering (AUC eller $C_{\max}$) än den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos på 2 g/dygn.

Två genotoxiska tester (muslymfomtest *in vitro* och mikrokärntest *in vivo* med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till det farmakodynamiska verkningssättet, 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 ämnet var toxiskt för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) (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 med eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos 2 g/dygn. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika med eller mindre än exponeringen vid rekommenderade doser. Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering iaktogs också på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika med eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil verkar stämma väl överens med de biverkningar som observerats i kliniska humanstudier som nu ger säkerhetsdata med ökad relevans för patientpopulationen (se avsnitt 4.8).

Miljöriskbedömning

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

polysorbat 80

citronsyra
saltsyra
natriumklorid
natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Mykofenolatmofetil Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning får inte blandas eller ges i samma kateter som andra intravenösa läkemedel eller andra infusionslösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: 2 år.

Rekonstituering och spädning: Efter rekonstituering och spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet av lösningen för infusion demonstrerats i 24 timmar vid 20 till 30 °C.

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är lagringstid och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning: Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska typ I av genomskinligt glas med grå propp av butylgummi och flipplock av aluminium. Mykofenolatmofetil Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning finns i förpackningar med 4 injektionsflaskor eller 1 injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av infusionslösning (6 mg/ml)

Mykofenolatmofetil Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller inte något antibakteriellt konserveringsmedel, därför måste rekonstituering och spädning av läkemedlet ske under aseptiska förhållanden.

Mykofenolatmofetil Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste färdigställas i två steg: det första steget är rekonstituering med 5 % glukos infusionsvätska och det andra steget är spädning med 5 % glukos infusionsvätska. En detaljerad beskrivning av tillvägagångssättet följer nedan:

Steg 1

- a. Två injektionsflaskor av Mykofenolatmofetil Accord 500 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning används till beredning av varje 1 g dos. Rekonstituera innehållet i varje injektionsflaska med 14 ml 5 % glukos infusionsvätska.
- b. Skaka injektionsflaskorna försiktigt så att läkemedlet löses upp och en svagt gulaktig lösning erhålls.
- c. Inspektera injektionsflaskorna och kontrollera så att inga partiklar eller missfärgning finns innan ytterligare spädning görs. Kassera injektionsflaskor om partiklar eller missfärgning kan observeras.

Steg 2

- a. Späd koncentratet i de två injektionsflaskorna (cirka 2 x 15 ml) med ytterligare 140 ml 5 % glukos infusionsvätska. Den slutliga koncentrationen av lösningen är 6 mg/ml mykofenolatmofetil.
- b. Inspektera infusionslösningen och kontrollera så att inga partiklar eller missfärgning finns. Kassera infusionslösningen om partiklar eller missfärgning kan observeras.

Om infusionslösningen inte användes direkt efter beredningen måste infusionen påbörjas inom 24 timmar efter beredning och spädning av läkemedlet. Förvara lösningen mellan 15 °C och 30 °C.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska 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

51005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-08-06/2020-02-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-28