

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mykofenolat Accord 250 mg kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Lyseblå/ferskenfarget hard gelatinkapsel av størrelse "1" med "MMF" trykt på hetten og "250" på kroppen, inneholdende hvitt til gråhvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mykofenolatmofetil er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt reaksjon hos pasienter som har fått allogen nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med mykofenolatmofetil skal initieres og vedlikeholdes av spesialister innen transplantasjon med relevante kvalifikasjoner.

Dosering

Bruk ved nyretransplantasjon:

Voksne:

Peroral mykofenolatmofetil skal initieres innen 72 timer etter transplantasjon. Anbefalt dose hos nyretransplanterte pasienter er 1,0 g to ganger om dagen (2 g daglig dose).

Pediatrisk populasjon i alderen 2 til 18 år:

Anbefalt dose mykofenolatmofetil er 600 mg/m² gitt peroralt to ganger om dagen (maksimal dose 2 gram daglig). Mykofenolat Accord skal kun forskrives til pasienter med en kroppsoverflate på minst 1,25 m². Pasienter med en kroppsoverflate på 1,25 til 1,5 m² kan foreskrives mykofenolatmofetilkapsler ved en dose på 750 mg to ganger daglig (1,5 g daglig dose). Pasienter med en kroppsoverflate på mer enn 1,5 m² kan foreskrives mykofenolatmofetilkapsler ved en dose på 1 g to ganger om dagen (2 g daglig dose). Ettersom enkelte bivirkninger kan forekomme hyppigere i denne aldersgruppen (se pkt. 4.8) sammenlignet med voksne, kan midlertidig dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være påkrevd etter vurdering av relevante kliniske faktorer, inkl. reaksjonens alvorlighetsgrad.

Pediatrisk populasjon (< 2 år):

Data om sikkerhet og effektivitet hos barn under 2 år er begrenset og utilstrekkelig til å gjøre anbefalinger om dosering. Bruk i denne aldersgruppen anbefales derfor ikke.

Bruk ved hjertetransplantasjon:

Voksne:

Peroral mykofenolatmofetil skal initieres innen 5 dager etter transplantasjon. Anbefalt dose hos hjertetransplanterte pasienter er 1,5 g to ganger om dagen (3 g daglig dose).

Pediatrisk populasjon:

Ingen data er tilgjengelig for hjertetransplanterte pediatriske pasienter.

Bruk ved levertransplantasjon:

Voksne:

Intravenøs mykofenolatmofetil skal administreres i de første 4 dagene etter levertransplantasjon, og peroral mykofenolatmofetil initieres så snart etter dette den kan tolereres. Anbefalt peroral dose hos levertransplanterte pasienter er 1,5 g to ganger om dagen (3 g daglig dose).

Pediatrisk populasjon:

Ingen data er tilgjengelig for levertransplanterte pediatriske pasienter.

Bruk i spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år):

Anbefalt dose er 1 g to ganger om dagen for nyretransplanterte pasienter og 1,5 g to ganger om dagen for hjerte- eller levertransplanterte pasienter hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos nyretransplanterte pasienter med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon (GFR < 25 ml/min/1,73 m), bør doser over 1 g to ganger daglig unngås, bortsett fra umiddelbart etter transplantasjonen. Slike pasienter skal i tillegg overvåkes nøye. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter som har forsinket postoperativ funksjon av transplantatet (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejustering er nødvendig for nyretransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom. Ingen data er tilgjengelig for hjertetransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom.

Behandling under rejeksjonsepisoder:

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil. Rejeksjon av nyretransplantat fører ikke til endringer i MPA farmakokinetikk; doseringsreduksjon eller seponering av mykofenolatmofetil er ikke nødvendig. Det er ikke grunnlag for dosejustering av mykofenolatmofetil etter rejeksjon av hjertetransplantat. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig ved rejeksjon av levertransplantat.

Pediatriisk populasjon

Det foreligger ikke data vedrørende behandling av første eller refraktær avstøtningsreaksjon hos pediatriske transplantasjonspasienter.

Administrasjonsmåte

Peroral administrasjon

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet.

Siden mykofenolatmofetil har vist teratogene effekter hos rotte og kanin, skal ikke mykofenolatmofetilkapsler åpnes eller knuses for å unngå inhalasjon eller direkte kontakt mellom hud eller slimhinner og pulveret i mykofenolatmofetilkapsler. Ved slik kontakt må øynene skylles grundig med rent vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Mykofenolatmofetil skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor mykofenolatmofetil har vært observert (se pkt. 4.8).
- Mykofenolatmofetil skal ikke gis til fertile kvinner som ikke benytter sikker antikonsepsjon (se pkt. 4.6).
- Behandling med mykofenolatmofetil skal ikke initieres hos fertile kvinner uten å foreta en graviditetstest for å utelukke utilsiktet bruk ved graviditet (se pkt. 4.6).
- Mykofenolatmofetil skal ikke brukes ved graviditet med mindre det ikke foreligger andre behandlingsalternativer for å forebygge transplantasjonsreaksjon (se pkt. 4.6).
- Mykofenolatmofetil skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Pasienter som behandles med immunsuppressive regimer med en kombinasjon av legemidler, blant annet mykofenolatmofetil, har økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne lidelser, spesielt i hud (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være relatert til intensitet og behandlingsvarighet av immunsuppresjon snarere enn bruken av noe bestemt middel. Eksponering for sollys og UV-stråling bør begrenses ved hjelp av beskyttende klær og solkrem med høy beskyttende faktor for å minimere risikoen for hudkreft.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, blant annet mykofenolatmofetil, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoale), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner omfatter reaktivering av latente viruser, som for eksempel reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C og infeksjoner forårsaket av polyomavirus (BK-virus) forbundet med nefropati, JC virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Tilfeller av hepatitt som følge av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C, er rapportert hos bærer-pasienter som ble behandlet med immunsuppressiva. Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller fatale sykdommer som leger bør vurdere ved differensialdiagnostisering hos immunsupprimerte pasienter med forverring av nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer. Mykofenolsyre har en cytostatisk effekt på B- og T-lymfocytter og kan derfor øke alvorlighetsgraden av COVID-19, og egnede klinisk tiltak bør vurderes.

Det finnes rapporter om hypogammaglobulinemi forbundet med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressiva. I noen tilfeller førte bytting fra mykofenolatmofetil til et alternativt immunsuppressivum til at serumnivåene av IgG ble normalisert. Hos pasienter på mykofenolatmofetil som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør serumnivået av immunglobuliner måles. I tilfeller med vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi, bør man overveie egnede kliniske tiltak som tar i betraktning de potente cytostatiske effektene av mykofenolsyre på T- og B-lymfocytter.

Det finnes publiserte rapporter om bronkiektasi hos voksne og barn som fikk mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressiva. I noen av disse tilfellene førte bytting av mykofenolatmofetil til et annet immunsuppressivum til forbedring av respirasjonssymptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være forbundet med hypogammaglobulinemi eller med en direkte effekt på lungene. Det finnes også isolerte rapporter om interstitiell lungesyndrom og pulmonal fibrose, og enkelte av disse var fatale (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter som utvikler vedvarende pulmonale symptomer, for eksempel hoste og dyspné, undersøkes.

Blod og immunsystem

Pasienter som får mykofenolatmofetil bør observeres med tanke på nøytropeni, som kan være forbundet med mykofenolatmofetil, andre legemidler som gis samtidig, virale infeksjoner eller kombinasjoner av disse årsakene. Det skal utføres blodtelling ukentlig i løpet av den første måneden, to ganger i måneden i behandlingens andre og tredje måned og deretter månedlig for det første året på pasienter som får mykofenolatmofetil. Ved en eventuell utvikling av nøytropeni (nøytrofile $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), kan det være nødvendig å avbryte eller seponere behandling med mykofenolatmofetil.

Tilfeller med ren aplasi av røde blodlegemer (Pure Red Cell Aplasia – PRCA) er rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Mekanismen ved mykofenolatmofetil-indusert PRCA er ikke kjent. PRCA kan helbredes med dosereduksjon eller seponering av behandlingen med mykofenolatmofetil. Endringer av behandlingen med mykofenolatmofetil skal kun gjennomføres under passende tilsyn hos transplanterte pasienter for å minimere risikoen for transplantatavvisning (se pkt. 4.8).

Pasienter som får mykofenolatmofetil skal anvises til umiddelbart å rapportere holdepunkter for infeksjon, uforklarlige blåmerker, blødning eller andre manifestasjoner på beinmargssvikt.

Pasienter skal informeres om at vaksiner være mindre effektive under behandling med mykofenolatmofetil, og at levende attenuerte vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinering kan være til nytte. Forskrivere skal henvise til nasjonale retningslinjer og influensavaksinering.

Gastrointestinale

Mykofenolatmofetil er forbundet med økt forekomst av bivirkninger i fordøyelsessystemet, blant annet sjeldne tilfeller av ulcerasjon, blødning og perforasjon av mage-tarmkanalen. Mykofenolatmofetil bør administreres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig gastrointestinal lidelse.

Mykofenolatmofetil er en hemmer av IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenase). Det bør derfor unngås hos pasienter med sjelden nedarvet mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferase (HGPRT), som for eksempel Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaksjoner

Forsiktighet bør utvises ved bytte av kombinasjonsbehandling fra regimer som inneholder immunsuppressiva, som påvirker enterohepatisk resirkulasjon av MPA, f.eks. ciklosporin, til andre som ikke har denne effekten, f.eks. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, siden dette kan føre til endringer av MPA-eksponering. Legemidler som påvirker den enterohepatiske syklusen til MPA (f.eks. kolestyramin, antibiotika), skal brukes med forsiktighet på grunn av mulighet for en reduksjon av plasmanivåene og effekten av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.5). Terapeutisk legemiddelovervåking av MPA kan være egnet ved bytting av kombinasjonsbehandling (f.eks. fra ciklosporin til takrolimus, eller omvendt) eller for å påse tilstrekkelig immunsuppresjon hos pasienter med høy immunologisk risiko (f.eks. risiko for avstøting, behandling med antibiotika oppstart eller seponering av et interagerende legemiddel).

Det anbefales at mykofenolatmofetil ikke administreres samtidig med azatioprin, ettersom slik administrasjon ikke har blitt undersøkt.

Nytte-/risikoforholdet ved mykofenolatmofetil i kombinasjon med sirolimus er ikke fastlagt (se også pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter kan ha økt risiko for bivirkninger, for eksempel enkelte infeksjoner (inkludert vevsinvasiv cytomegalovirusinfeksjon) og mulig gastrointestinal blødning og pulmonalt ødem, sammenlignet med yngre personer (se pkt. 4.8).

Teratogene effekter

Mykofenolat er et potent humant teratogen. Spontanabort (frekvens 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (anslått frekvens 23 % til 27 %) er rapportert etter MMF-eksponering under graviditet. Mykofenolatmofetil er derfor kontraindisert ved graviditet, med mindre det ikke finnes egnede behandlingsalternativer for å forhindre transplantatreksjon. Kvinner i fertil alder skal gjøres oppmerksomme på risikoene og følge anbefalingene i pkt. 4.6 (f.eks. prevensjonsmetoder, graviditetstesting) før, under og etter behandling med mykofenolatmofetil. Leger skal påse at

kvinne som tar mykofenolatmofetil forstår risikoen for skade på fosteret, behovet for effektiv antikonsepsjon, og behovet for å kontakte lege umiddelbart hvis det er en mulighet for graviditet.

Antikonsepsjon (se pkt. 4.6)

Siden solide kliniske holdepunkter viser høy risiko for spontanabort og medfødte misdannelser når mykofenolatmofetil brukes under graviditet, må man gjøre alt man kan for å unngå graviditet i løpet av behandlingen. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én sikker prevensjonsmetode (se pkt. 4.3) før de starter behandling med mykofenolatmofetil, under behandlingen, og i minst seks uker etter avslutning av behandlingen, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære prevensjonsmetoder samtidig er foretrukket for å redusere risikoen for prevensjonssvikt og utilsiktet graviditet. For prevensjonsråd hos menn, se pkt. 4.6.

Utdanningsmateriell

For å hjelpe pasienter med å unngå føtal eksponering for mykofenolat, og for å gi ytterligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen gi utdanningsmateriell til helsepersonell. Utdanningsmaterialet vil understøtte advarslene vedrørende mykofenolats teratogenisitet, gi råd om antikonsepsjon før behandling påbegynnes, og gi veiledning om behovet for graviditetstesting. Fullstendig pasientinformasjon om den teratogene risikoen og tiltak for å forhindre graviditet, skal gis av legen til kvinner i fertil alder og, ved behov, til mannlige pasienter.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal ikke donere blod under behandling eller i minst 6 uker etter seponering av mykofenolatmofetil. Menn skal ikke donere sæd under behandling eller i 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir:

Økte plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir sammenlignet med administrasjon av aciklovir alene. Endringer i farmakokinetikk av MPAG (mykofenolsyreglukuronid), (MPAG økte med 8 %) var minimale og betraktes ikke som klinisk signifikante. Fordi plasmakonsentrasjon av MPAG øker ved nedsatt nyrefunksjon, det samme gjelder for konsentrasjon av aciklovir, er det potensiell konkurranse mellom mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets prodrugs som for eksempel valaciklovir, om tubulær sekresjon og følgelig en ytterligere økning i konsentrasjon av begge stoffer.

Antacida og protonpumpehemmere (PPI):

Redusert eksponering for MPA er observert når antacida, for eksempel magnesium- og aluminiumhydroksider, og PPI, herunder lansoprazol og pantoprazol, ble administrert sammen med mykofenolatmofetil. Ved sammenligning av frekvens av transplantatavvisning eller frekvens av grafttap mellom mykofenolatmofetil-pasienter som tar PPI kontra mykofenolatmofetil-pasienter som ikke tar PPI, ble det ikke observert signifikante forskjeller. Disse dataene støtter ekstrapolering av dette funnet til alle antacida siden reduksjonen i eksponering når mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med magnesium- og aluminiumhydroksider er betydelig mindre enn når mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med PPI.

Legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon (f.eks. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika):

Det må utvises forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon på grunn av mulig redusert effekt av mykofenolatmofetil.

Kolestyramin:

Det ble observert en 40 % reduksjon av AUC-nivåene av MPA ved administrering av peroral enkeltdose på 1,5 g mykofenolatmofetil til friske frivillige personer som først var behandlet med 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 4 dager (se pkt. 4.4. og pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon på grunn av muligheten for redusert effekt av mykofenolatmofetil.

Ciklosporin A

Ciklosporin A (CsA) farmakokinetikk ble ikke påvirket av mykofenolatmofetil.

Derimot kan det ventes en økning av AUC for MPA på ca. 30 % ved en eventuell seponering av samtidig behandling med CsA. CsA påvirker enterohepatisk resirkulering av MPA, hvilket reduserer MPA-eksponering med 30–50 % hos nyretransplanterte pasienter behandlet med mykofenolatmofetil og CsA sammenlignet med pasienter som får sirolimus eller belatacept og lignende doser av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4). Omvendt, skal endringer av MPA-eksponering forventes når pasienter byttes fra CsA til et immunsuppressivum som ikke påvirker MPAs enterohepatiske syklus.

Antibiotika som eliminerer β -glukuronidaseproduserende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon og penicillinklasser av antibiotika) kan interferere med den enterohepatiske resirkuleringen av MPAG/MPA og dermed lede til redusert systemisk eksponering av MPA. Informasjon om følgende antibiotika er tilgjengelig:

Ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre:

Reduksjon i pre-dose (trough) MPA-konsentrasjoner på ca. 50 % er rapportert hos nyretransplanterte pasienter i dagene rett etter oppstart med oral ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre. Denne effekten tenderte mot å avta ved fortsatt bruk av antibiotika og opphørte få dager etter seponering av antibiotika. Da forandringen i predosenivå ikke eksakt kan beskrive forandringene i total MPA-eksponering, skal en doseendring for mykofenolatmofetil normalt ikke være nødvendig når det ikke foreligger kliniske tegn på transplantatdysfunksjon. Pasientene skal likevel følges nøye opp klinisk under kombinasjonsbehandlingen og kort tid etter antibiotikabehandling.

Norfloksacin og metronidazol:

Hos friske frivillige ble det ikke observert signifikante interaksjoner da mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med enten norfloksacin eller metronidazol. MPA-eksponeringen ble imidlertid redusert med tilnærmet 30 % når norfloksacin og metronidazol ble gitt samtidig etter en enkelt dose av mykofenolatmofetil.

Trimetoprim/sulfametoksazol:

Ingen effekt på biotilgjengeligheten av MPA er observert.

Legemidler som påvirker glukuronidering (f.eks. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av legemidler som påvirker glukuronideringen av MPA, kan lede til endring i eksponering av MPA. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig med mykofenolatmofetil.

Isavukonazol

Det ble observert en 35 % økning av MPA-eksponering ($AUC_{0-\infty}$) ved samtidig administrering med isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig administrasjon av telmisartan og mykofenolatmofetil førte til en omtrent 30 % reduksjon av MPA-konsentrasjoner. Telmisartan endrer eliminasjonen av MPA ved å forsterke uttrykk av PPAR-gamma (peroksisomproliferatoraktivert reseptorgamma), som igjen fører til økt ekspresjon og aktivitet av uridindifosfat glukuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9). Når man sammenligner frekvenser av transplantatreksjon, frekvenser av transplantattap eller bivirkningsprofiler mellom mykofenolatmofetilpasienter med og uten samtidig telmisartan, ble det ikke observert kliniske konsekvenser av den farmakokinetiske interaksjonen mellom legemidler.

Ganciklovir:

Basert på resultater av en studie med enkeltdose av anbefalte doser peroral mykofenolat og intravenøs ganciklovir, og kjente effekter av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikk ved mykofenolatmofetil (se pkt. 4.2) og ganciklovir ventes det at samtidig administrasjon av disse stoffene (som konkurrerer om mekanismer i renal tubulær sekresjon) vil resultere i en økning i konsentrasjon av MPAG og ganciklovir. Det ventes ingen vesentlig forandring i MPA farmakokinetikk, og det kreves ingen dosejustering av mykofenolatmofetil. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får samtidig behandling med mykofenolatmofetil og ganciklovir eller dets prodrugs, for eksempel valganciklovir, skal doseanbefaling for ganciklovir følges og pasientene bør observeres nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler:

Farmakokinetikk og farmakodynamikk for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i en klinisk relevant grad ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (se pkt. 5.2).

Rifampicin:

Hos pasienter som ikke også tar ciklosporin resulterte samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og rifampicin i redusert MPA-eksponering ($AUC_{0-12\text{ t}}$) på 18 - 70 %. Det anbefales å monitorere MPA-eksponering, og justere dosen av mykofenolatmofetil deretter for å opprettholde klinisk effektivitet ved samtidig administrasjon av rifampicin.

Sevelamer:

En reduksjon av $C_{\max}$ og $AUC_{0-12\text{ t}}$ for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med sevelamer uten kliniske konsekvenser (for eksempel reksjon av transplantat). Det anbefales imidlertid at mykofenolatmofetil administreres minst 1 time før eller 3 timer etter inntak av sevelamer for å minimere effekten på absorpsjon av MPA. Ingen data er tilgjengelig for mykofenolatmofetil med andre fosfatbindere enn sevelamer.

Takrolimus:

Hos levertransplanterte pasienter som fikk initial behandling med mykofenolatmofetil og takrolimus, var AUC og $C_{\max}$ av MPA, den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil, ikke signifikant påvirket av samtidig administrasjon med takrolimus. Derimot var det en økning på ca. 20 % i takrolimus AUC når multiple doser med mykofenolatmofetil (1,5 g to ganger daglig,

morgen og kveld) ble administrert til levertransplanterte pasienter som tok takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter lot imidlertid konsentrasjonen av takrolimus ikke til å være påvirket av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner:

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponsen på andre vaksiner kan reduseres (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon:

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner:

Ved samtidig administrasjon av probenecid og mykofenolatmofetil i aper økte plasma AUC av MPAG til det tredobbelte. Andre legemidler som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet som gjennomgår tubulær sekresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder:

Graviditet under behandling med mykofenolat må unngås. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én sikker prevensjonsmetode (se pkt. 4.3) før de starter behandling med Mykofenolat Accord, under behandlingen, og i minst seks uker etter avslutning av behandlingen, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon brukt samtidig anbefales.

Graviditet:

Mykofenolatmofetil er kontraindisert under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ for å forhindre transplantatreksjon. Behandling skal ikke påbegynnes uten en negativ graviditetstest for å utelukke utilsiktet bruk ved graviditet.

Kvinner i fertil alder skal gjøres oppmerksomme på den økte risikoen for spontanabort og medfødte misdannelser ved starten av behandlingen, og må få rådgivning angående forebygging og planlegging av graviditet.

Før behandling med mykofenolatmofetil startes, skal kvinner i fertil alder avgi to negative graviditetstester med en følsomhet på minst 25 mIE/ml for å utelukke utilsiktet embryoeksponering for mykofenolat. Det anbefales at den andre testen skal utføres 8–10 dager etter den første testen. For transplantater fra avdøde donorer, dersom det ikke er mulig å utføre to tester med 8–10 dagers mellomrom før oppstart av behandling (på grunn av tidspunkt for tilgjengeligheten av organ for transplantasjon), må en graviditetstest utføres umiddelbart før oppstart av behandling og en ytterligere test 8–10 dager senere. Graviditetstester skal gjentas ved klinisk behov (f.eks. etter rapportert opphold av antikonsepsjon). Resultater fra alle graviditetstester skal diskuteres med pasienten. Pasienter skal rådføres til å kontakte lege umiddelbart ved eventuell graviditet.

Mykofenolat er et potent humant teratogen, med økt risiko for spontanabort og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet;

- Spontanabort er rapportert hos 45 til 49 % av gravide kvinner med eksponering overfor mykofenolatmofetil, sammenlignet med en rapportert frekvens på 12 til 33 % hos solid organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressiva enn mykofenolatmofetil.
- Basert på rapporter fra litteraturen, forekom misdannelser i 23 til 27 % av levende fødsler hos kvinner med eksponering overfor mykofenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3 % av levende fødsler i den totale populasjonen og omtrent 4 til 5 % av levende fødsler hos solid organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressiva enn mykofenolatmofetil).

Kongenitale misdannelser, inkludert rapporter om multiple misdannelser, er observert etter markedsføring hos barn av pasienter med eksponering overfor mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressiva under graviditet. Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- Abnormiteter i øret (f.eks. unormalt formet eller fravær av ytre øre), atresi i ytre øregang (mellomøre)
- Misdannelser i ansiktet, for eksempel leppespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme i orbita
- Abnormiteter i øyet (f.eks. kolobom)
- Medfødt hjertesykdom, for eksempel arterielle og ventrikulære septumdefekter
- Misdannelser i fingrene (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
- Trakeoøsofagale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi)
- Misdannelser i nervesystemet, for eksempel spina bifida
- Renale abnormiteter.

I tillegg forekom isolerte rapporter av følgende misdannelser:

- Mikroftalmi
- Medfødt koroid plexus-cyste
- Septum pellucidum-agenesi
- Olfaktorisk nerve-agenesi.

Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming:

Det er vist at mykofenolatmofetil utskilles i melk hos diegivende rotter. Det er ikke kjent om legemidlet utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av mykofenolatmofetil hos barn som ammes er mykofenolatmofetil kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.3).

Menn

Begrenset klinisk evidens som er tilgjengelig, indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter eksponering for mykofenolatmofetil hos faren.

MPA er et kraftig teratogen. Det er ikke kjent om MPA er til stede i sædvæske. Beregninger basert på data fra dyr viser at den største mengden MPA som mulig kan overføres til kvinnen er så lav at det er usannsynlig at det vil ha noen påvirkning. Mykofenolat har blitt vist å være gentoksisk i dyrestudier ved konsentrasjoner som kun med små marginer overskrider terapeutisk eksponering hos mennesker.

En risiko for gentoksiske effekter på spermieceller kan dermed ikke fullstendig utelukkes.

Følgende forsiktighetsregler anbefales derfor: seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partner anbefales å bruke sikker prevensjon under behandling av den mannlige

pasienten og i minst 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil. Mannlige pasienter i fertil alder bør gjøres oppmerksom på risikoene ved å gjøre en kvinne gravid og diskutere disse risikoene med kvalifisert helsepersonell.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hadde ingen effekt på fertilitet hos hanrotter ved perorale doser på opptil 20 mg/g/dag. Systemisk eksponering ved denne dosen representerer 2 – 3 ganger klinisk eksponering ved anbefalt klinisk dose på 2 gram per dag hos nyretransplanterte pasienter og 1,3 – 2 ganger klinisk eksponering ved anbefalt klinisk dose på 3 g per dag hos hjertetransplanterte pasienter.

I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hunnrotter ga perorale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (som anoftalmi, agnati og hydrocefali) hos førstegenerasjonsavkom i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved denne dosen var 0,5 ganger tilsvarende eksponering ved anbefalt human dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter, og ca. 0,3 ganger klinisk eksponering ved anbefalt klinisk dose på 3 g per dag for hjertetransplanterte pasienter. Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet eller reproduksjonsparametre hos hunnrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Mykofenolatmofetil har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruk av maskiner. Mykofenolatmofetil kan forårsake somnolens, forvirring, svimmelhet, tremor eller hypotensjon. og pasientene anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruke av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Diaré (opptil 52,6 %), leukopeni (opptil 45,8 %), bakterielle infeksjoner (opptil 39,9 %) og oppkast (opptil 39,1 %) var blant de vanligste og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av mykofenolatmofetil i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra de kliniske studiene og fra erfaring etter markedsføring er oppført i tabell 1, i henhold til MedDRA organklasser, sammen med frekvensene.

Frekvenskategoriene for bivirkningene er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Frekvensene for nyre-, hjerte- og levertransplantasjonspasientene presenteres hver for seg fordi det ble observert store forskjeller i frekvensen av visse bivirkninger mellom de forskjellige transplantasjonsindikasjonene.

Tabell 1: Bivirkninger

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte transplantasjon
--	---------------------	----------------------	---------------------------

	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Bakterielle infeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Soppinfeksjoner	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner med protozoer	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Virusinfeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			
Godartet neoplasi i hud	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Neoplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hudkreft	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytroaplasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Beinmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pancytopeni	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Pseudolymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Acidose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperkolesterolemi	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperglykemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperkalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperlipidemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalsemi	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypofosfatemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hyperurikemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Urinsyregikt	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Vektreduksjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Psykiatriske lidelser			
Forvirringstilstand	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige

Depresjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Søvnløshet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Agitasjon	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Angst	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Unormal tenkning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer			
Svimmelhet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertoni	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Parestesi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Somnolens	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Tremor	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kramper	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer			
Takykardi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Karsykdommer			
Hypertensjon	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypotensjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lymfocele	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Venøs trombose	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Vasodilatasjon	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hoste	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspné	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Interstitiell lungesykdom	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Pleuraeffusjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lungefibrose	Svært sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Abdominal distensjon	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kolitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspepsi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Øsofagitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Raping	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Flatulens	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastritt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal			

blødning	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinalt sår	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gingival hyperplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Tarmslyng	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Sårddannelser i munn	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stomatitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet			
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypo-gammaglobulinemi	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Økte blodverdier av alkalisk fosfatase	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Økte blodverdier av laktat dehydrogenase	Vanlige	Mindre vanlige	Svært vanlige
Økning av leverenzymer	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hepatitt	Vanlige	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gulsott	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer			
Akne	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Alopesi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Utslett	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hudhypertrofi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Artralgi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Muskelsvakhet	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Økte blodverdier av kreatinin	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Økte blodverdier av urea	Mindre vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hematuri	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Asteni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Frysninger	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige

Ødem	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Brokk	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Sykdomsfølelse	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smerte	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Feber	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
De novo purinsyntese hemmer-assosiert akutt inflammatorisk syndrom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter

Pasienter som behandles med immunsuppressive regimer som innebærer en kombinasjon av legemidler, inkludert mykofenolatmofetil, har en høyere risiko for å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.4). Tre års sikkerhetsdata fra nyre- og hjertetransplanterte pasienter viste ingen uventede forandringer i forekomsten av kreft sammenlignet med 1-års data. Levertransplanterte pasienter ble fulgt opp i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

Infeksjoner

Alle pasienter behandlet med immunsuppressiva, har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan ha dødelig utfall), inkludert de som er forårsaket av opportunister og latent virus reaktivering. Risikoen øker med total immunosuppressiv dose (se pkt. 4.4). De alvorligste infeksjonene var sepsis, peritonitt, meningitt, endokarditt, tuberkulose og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier hos nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter som ble behandlet med mykofenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) som del av immunosuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %. Tilfeller av BK-virusrelatert nefropati og tilfeller av JC-virusrelatert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har blitt rapportert i pasienter behandlet med immunsuppressiva, inkludert mykofenolatmofetil.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Cytopenier, inkludert leukopeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni, er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil, som kan føre til eller medvirke til infeksjoner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og nøytropeni er blitt rapportert, og derfor anbefales regelmessig monitorering av pasienter som tar mykofenolatmofetil (se pkt. 4.4). Det har vært rapportert aplastisk anemi og beinmargssvikt i pasienter behandlet med mykofenolatmofetil, og noen av dem har vært fatale.

Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofil morfologi, inkludert ervervet Pelger-Huëts anomali har vært observert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil. Disse forandringene er ikke assosiert med svekket nøytrofil funksjon. Disse forandringene kan tyde på ett 'left

shift' i modningen av nøytrofiler, i hematologiske prøver kan dette bli mistolket som tegn på infeksjon hos immunsupprimerte pasienter som hos dem som får mykofenolatmofetil.

Gastrointestinale sykdommer:

De alvorligste gastrointestinale sykdommene var sårdannelser og blødninger, som er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil. Vanlig rapportert under de pivotale kliniske studiene var munn-, øsofagus-, ventrikkel-, duodenal og intestinalsår, ofte komplisert av blødninger, i tillegg til hematemese, melena og hemoragiske former for gastritt og kolitt. Imidlertid var de vanligste gastrointestinale sykdommene diaré, kvalme og oppkast. I endoskopiske undersøkelser av pasienter med Mykofenolat Accord -relatert diaré er det oppdaget isolerte tilfeller av intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem og anafylaktisk reaksjon, har vært rapportert.

Graviditet, barseltid og perinatale forhold

Det har blitt rapportert tilfeller av spontanabort hos pasienter eksponert for mykofenolatmofetil, spesielt under første trimester, se pkt. 4.6.

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive midler, se pkt. 4.6.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det har blitt rapportert isolerte tilfeller, noen fatale, av interstitiell lungesykdom og pulmonal fibrose hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive. Det er også rapportert om tilfeller av bronkiektasi hos barn og voksne.

Forstyrrelser i immunsystemet

Hypogammaglobulinemi er rapportert hos pasienter som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ødem, inkludert perifert ødem og ansikts- og scrotumødem, var svært vanlig rapportert under de pivotale studiene. Muskel- og skjelettsmerter som myalgi og nakke- og ryggsmerte var også svært vanlig rapportert.

«De novo purine synthesis inhibitor-associated acute inflammatory syndrome» har blitt beskrevet etter markedsføring som en paradoksalt proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre. Tilstanden er preget av feber, artralgi, artritt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske biomarkører. Litteraturreporter viste rask forbedring etter seponering av legemidlet.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon:

Type og frekvens av bivirkninger i en klinisk studie med 92 pediatriske pasienter mellom 2 og 18 år som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger om dagen, var generelt lignende bivirkninger observert hos voksne pasienter som fikk 1 g mykofenolatmofetil to ganger om dagen. Følgende behandlingsrelaterte bivirkninger var imidlertid hyppigere i den pediatriske populasjonen, spesielt hos barn under 6 år, sammenlignet med voksne: diaré, sepsis, leukopeni, anemi og infeksjon.

Eldre:

Eldre pasienter (≥ 65 år) kan generelt ha økt risiko for bivirkninger på grunn av immunsuppresjon. Eldre pasienter som får mykofenolatmofetil som en del av et kombinasjonsregime med immunsuppressive legemidler kan ha økt risiko for visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus celleinfiserende sykdom) og muligens gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre mennesker.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er mottatt rapporter om overdosering med mykofenolatmofetil fra kliniske studier og med post-marketing erfaring. I flere av disse tilfellene ble det ikke rapportert om bivirkninger. I tilfeller av overdosering hvor det ble rapportert bivirkninger, faller bivirkningene innenfor legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det ventes at en overdose av mykofenolatmofetil muligens kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og økt mottakelighet for infeksjoner og benmargsdepresjon (se pkt. 4.4). Ved en eventuell utvikling av nøyтроpeni skal dosering med mykofenolatmofetil seponeres eller dosen reduseres (se pkt. 4.4).

Hemodialyse ventes ikke å fjerne klinisk signifikante mengder av MPA eller MPAG. Midler som binder gallesyrer, for eksempel kolestyramin, kan fjerne MPA ved å redusere enterohepatisk resirkulasjon av legemidlet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressivt middel, ATC-kode: LO4A A06

Virkningsmekanisme

Mykofenolatmofetil er 2-morfolinetylesteren av mykofenolsyre (MPA). Mykofenolsyre er en selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH), som derved hemmer nysyntesen av guanosinnukleotid uten å inkorporeres i DNA. Fordi proliferasjon av T- og B-lymfocytter avhenger sterkt av nysyntesen av puriner, mens andre

celletyper kan utnytte hjelpebaner, har mykofenolsyre en sterkere cytostatisk effekt på lymfocytter enn på andre celler.

I tillegg til hemming av IMPDH og den resulterende deprivasjonen av lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrollpunkter som er ansvarlige for metabolsk programmering av lymfocytter. Det har blitt vist, ved bruk av humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transkripsjonelle aktiviteter i lymfocytter fra en proliferativ tilstand til katabolske prosesser som er relevante for metabolisme og overlevelse som fører til en energisk tilstand av T-celler, hvorved cellene ikke reagerer på deres spesifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrasjon gjennomgår mykofenolatmofetil rask og utstrakt absorpsjon og fullstendig presystemisk metabolisme til den aktive metabolitten, MPA. Som fremgår av suppressjon av akutt reaksjon etter nyretransplantasjon, er den immunsuppressive aktiviteten av mykofenolatmofetil korrelert med MPA-konsentrasjon. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oral mykofenolatmofetil, basert på MPA AUC, er 94 % i forhold til intravenøs mykofenolatmofetil. Inntak av mat hadde ingen effekt på utstrekningen av absorpsjon (MPA AUC) av mykofenolatmofetil ved administrasjon av doser på 1,5 g to ganger daglig til nyretransplanterte pasienter, men C_{max} for MPA var redusert med 40 %. Mykofenolatmofetil er ikke systemisk målbar i plasma etter peroral administrasjon.

Distribusjon

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, blir sekundære økninger av MPA-konsentrasjon i plasma vanligvis observert ca. 6-12 timer etter dosering. En reduksjon i AUC av MPA på ca. 40 % er forbundet med samtidig administrasjon av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), en indikasjon på signifikant enterohepatisk resirkulasjon.

Klinisk relevante konsentrasjoner av MPA er 97 % bundet til albumin i plasma.

I perioden like etter transplantasjon (< 40 dager etter transplantasjon), hadde nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter gjennomsnittlig MPA AUC ca. 30 % lavere og C_{max} ca. 40 % lavere sammenlignet med senere i perioden etter transplantasjon (3 – 6 måneder etter transplantasjon).

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig av glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til det inaktive fenolglukuronidet MPA (MPAG). *In vivo* konverteres MPAG tilbake til fritt MPA via enterohepatisk resirkulasjon. Et mindre acylglukuronid (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktivt, og mistenkes å være ansvarlig for noen av MMFs bivirkninger (diaré, leukopeni).

Eliminasjon

En ubetydelig mengde av stoffet skilles ut som MPA (< 1 % av dosen) i urin. Peroral administrasjon av radiomerket mykofenolatmofetil resulterer i fullstendig gjenfinning av administrert dose med 93 % av dosen gjenfunnet i urin og 6 % i fæces. Størsteparten (ca. 87 %) av administrert dose skilles ut i urin som MPAG.

Ved klinisk påviste konsentrasjoner fjernes MPA og MPAG ikke ved hemodialyse. Ved høye konsentrasjoner av MPAG i plasma (> 100 µg/ml) fjernes imidlertid små mengder av MPAG. Ved

å påvirke enterohepatisk resirkulasjon av legemidlet, reduserer gallesyrebindende legemidler, for eksempel kolestyramin, AUC for MPA (se pkt. 4.9).

MPAs disposisjon avhenger av en rekke transportører. Organisk anion-transporterende polypeptider (OATP-er) og multiresistensprotein 2 (MRP2) er involvert i MPAs disposisjon; OATP-isoformer, MRP2 og brystkreftresistensprotein (BCRP) er transportører forbundet med utskillelse av glukuronider i gallen. Multiresistensprotein 1 (MDR1) kan også transportere MPA, men dets bidrag ser ut til å være begrenset til absorpsjonsprosessen. I nyrene medfører MPA og dets metabolitter en potent interaksjon med renale organisk anion-transportører.

Enterohepatisk resirkulering forstyrrer nøyaktig bestemmelse av MPAs disposisjonsparametre; bare tilsynelatende verdier kan angis. Hos friske frivillige og pasienter med autoimmun sykdom ble det observert omtrentlige clearance-verdier på henholdsvis 10,6 l/t og 8,27 l/t og halveringstid på 17 timer. Hos transplantasjonspasienter var gjennomsnittlige clearance-verdier høyere (område 11,9-34,9 l/t) og gjennomsnittlige halveringstidsverdier kortere (5-11 timer) med liten forskjell mellom nyre-, lever- eller hjertetransplanterte pasienter. Hos de enkelte pasientene varierer disse eliminasjonsparametrene basert på type behandling med andre immunsuppressive midler, tid etter transplantasjon, plasmakonsentrasjon av albumin og nyrefunksjon. Disse faktorene forklarer hvorfor redusert eksponering sees når MPA administreres samtidig med cyklosporin (se pkt. 4.5) og hvorfor plasmakonsentrasjoner har en tendens til å øke over tid sammenlignet med det som observeres umiddelbart etter transplantasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon:

I en enkeltdose studie (6 pasienter per gruppe), var gjennomsnittlig plasma MPA AUC som ble observert hos pasienter med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet $< 25 \text{ ml/min}^{-1}/1,73 \text{ m}^{-2}$) 28 – 75 % høyere i forhold til gjennomsnittet observert hos normale, friske subjekter eller pasienter med mindre grad av nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig enkel dose MPAG AUC var 3 – 6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon eller normale, friske subjekter, i overensstemmelse med hva som er kjent om renal utskilling av MPAG. Multiple doser med mykofenolatmofetil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke studert. Data er ikke tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon.

Forsinket funksjon av nyretransplantat:

Hos pasienter med forsinket funksjon av nyretransplantat etter transplantasjon, var gjennomsnittlig MPA AUC (0–12 t) sammenlignbar med observerte verdier etter transplantasjon uten forsinket funksjon av transplantatet. Gjennomsnittlig plasma MPAG AUC (0-12 t) var 2–3 ganger høyere enn hos post-transplanterte pasienter uten forsinket transplantatfunksjon. Det kan forekomme en forbigående økning i fri fraksjon og konsentrasjon av MPA i plasma hos pasienter med forsinket funksjon av nyretransplantat. Dosejustering av mykofenolatmofetil viser seg å ikke å være nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon:

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose, var glukuronideringsprosesser av MPA i lever relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekt av leversykdom på denne prosessen avhenger sannsynligvis av hvilken type sykdom det gjelder. Leversykdom med hovedsakelig biliær skade, som for eksempel primær biliær cirrhose, kan ha en annerledes effekt.

Pediatrik populasjon:

Farmakokinetiske parametre ble evaluert hos 49 pediatrike nyretransplanterte pasienter (i alderen 2 til 18 år) som fikk 600 mg/m^2 mykofenolatmofetil peroralt to ganger om dagen. Denne dosen gav MPA AUC-verdier lignende verdier observert hos voksne nyretransplanterte pasienter som fikk 1 g mykofenolatmofetil to ganger om dagen både i tidlig og sen fase etter transplantasjon. MPA AUC-verdier på tvers av aldersgrupper var lignende i tidlig og sen fase etter transplantasjon.

Eldre:

Det er ikke funnet endring av farmakokinetikken til mykofenolatmofetil og dens metabolitter hos eldre pasienter (≥ 65 år) sammenliknet med yngre transplantasjonspasienter

Pasienter som bruker perorale antikonsepsjonsmidler:

En studie av samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (1 gram to ganger daglig) og kombinert oral antikonsepsjon som inneholdt etinylestradiol (0,02 mg – 0,04 mg) og levonorgestrel (0,05 mg – 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestodene (0,05 mg – 0,10 mg) som ble utført på 18 ikke-transplanterte kvinner (som ikke tok andre immunsuppressive midler) i løpet av 3 etterfølgende menstruasjonssykluser viste ingen klinisk relevant påvirkning av mykofenolatmofetil på de orale antikonsepsjonsmidlenes evne til å forhindre eggløsning. Det var ingen signifikant påvirkning av serumnivåer av luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Farmakokinetikk av orale prevensjonsmidler var ikke påvirket i en klinisk relevant grad ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mykofenolatmofetil hadde ingen tumorigen effekt i eksperimentelle modeller. Høyeste dose testet i karsinogensstudier på dyr resulterte i ca. 2 – 3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller $C_{\max}$) enn observert hos nyretransplanterte pasienter med anbefalt klinisk dose på 2 g per dag, og 1,3 – 2 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller $C_{\max}$) enn observert hos hjertetransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 3 g per dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro* muselymfom og *in vivo* benmarg mikronukleus test hos mus) viste at mykofenolatmofetil potensielt kan forårsake kromosomale avvik. Disse effektene kan forbindes med den farmakodynamiske virkningsmetoden, dvs. hemming av nukleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro* tester for påvisning av genmutasjon viste ingen gentoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotte og kanin ga 6 mg/kg/dag føtal resorpsjon og misdannelser hos rotte (som anoftalmi, agnati og hydrocefali), hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (hjerne- og nyremisdannelser som ektopiske hjerter og nyrer, samt diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternal toksisitet. Systemisk eksponering ved disse nivåene var tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger kliniske eksponering ved en anbefalt klinisk dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter og 0,3 ganger klinisk eksponering ved en anbefalt klinisk dose på 3 gram per dag for hjertetransplanterte pasienter (se pkt. 4.6).

De hematopoietiske og lymfoide systemer var de primære organer som ble påvirket i toksikologistudier utført med mykofenolatmofetil hos rotte, mus, hund og ape. Disse effektene oppsto ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarer eller er mindre enn klinisk eksponering ved en anbefalt dose på 2 gram per dag for nyretransplanterte pasienter. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn klinisk eksponering ved anbefalt dosering. Gastrointestinale og renale effekter som stemmer overens med

dehydrering ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn ved klinisk eksponering). Den ikke-kliniske toksisitetsprofilen av mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i kliniske studier som nå viser sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8.).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselens innhold:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hydroksypropylcellulose
Povidon (K-90)
Krysskarmellosenatrium
Talkum
Magnesiumstearat

Kapselens skall:

Gelatin
Natriumlaurylsulfat
FD & C Blue 2 (E 132)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)
Sammensetning av svart blekk:
Skjellakk
Jernoksid, sort (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Mykofenolat Accord 250 mg kapsler er pakket inn i PVC/PVDC/aluminiumsbliister.
1 eske inneholder 100 kapsler (i blisterpakninger på 10)
1 eske inneholder 300 kapsler (i blisterpakninger på 10).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8455

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

19.01.2012 / 18.06.2014

10. OPPDATERINGSDATO

12.12.2023