

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mykofenolsyre Accord 180 mg enterotabletter
Mykofenolsyre Accord 360 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Mykofenolsyre Accord 180 mg enterotabletter:
Hver enterotablett inneholder 180 mg mykofenolsyre (som mykofenolatnatrium).
Hver tablett inneholder 13,9 mg (0,61 mmol) natrium.

Mykofenolsyre Accord 360 mg enterotabletter:
Hver enterotablett inneholder 360 mg mykofenolsyre (som mykofenolatnatrium).
Hver tablett inneholder 27,9 mg (1,21 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett.

180 mg:

Limegrønne, runde, bikonvekse enterotabletter med avfasede kanter påtrykt M1 i svart på den ene siden og glatte på den andre siden.

Merk: Tablettens diameter er $10,8 \pm 0,2$ mm

360 mg:

Ferskenfargede, avlange, bikonvekse enterotabletter påtrykt M2 i svart på den ene siden og glatte på den andre siden.

Merk: Tablettens lengde og bredde er $17,5 \pm 0,2$ mm og $10,35 \pm 0,2$ mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mykofenolsyre Accord er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider til profylakse mot akutt transplantatavvisning hos voksne pasienter som mottar allogene nyretransplantater.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Mykofenolsyre Accord skal igangsettes og opprettholdes av transplantatspesialister med egnede kvalifikasjoner.

Dosering

Anbefalt dose er 720 mg administrert to ganger daglig (1440 mg daglig dose). Denne dosen av mykofenolatnatrium tilsvarer 1 g mykofenolatomofetil administrert to ganger daglig (2 g daglig dose) med tanke på innhold av mykofenolsyre (MPA).

Se pkt. 4.4 og 5.2 for mer informasjon om tilsvarende terapeutiske doser av mykofenolatnatrium og mykofenolatomofetil.

Hos *de novo*-pasienter bør behandlingen med Mykofenolsyre Accord starte innen 72 timer etter transplantasjonen.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Mykofenolsyre Accord hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått, da det foreligger utilstrekkelige data. Begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig for pediatriske nyretransplantatpasienter (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

Anbefalt dose hos eldre pasienter er 720 mg to ganger daglig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med forsinket nyretransplantatfunksjon postoperativt er ingen dosejusteringer nødvendig (se pkt. 5.2).

Pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) bør overvåkes nøye, og den daglige dosen Mykofenolsyre Accord bør ikke overskride 1440 mg.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejusteringer er nødvendig for nyretransplantatpasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon.

Behandling under avvisningsepisoder

Nyretransplantatavvisning fører ikke til endringer i farmakokinetikken til mykofenolsyre (MPA). Doseendringer eller avbrudd i behandlingen med Mykofenolsyre Accord er ikke nødvendig.

Administrasjonsmåte

Mykofenolsyre Accord kan tas sammen med eller uten mat. Pasientene kan velge selv, men må holde seg til valgt alternativ (se pkt. 5.2).

Mykofenolsyre Accord må ikke knuses. Dette for å opprettholde helheten av enterodrasjeringen. Når det er nødvendig å knuse Mykofenolsyre Accord, må man unngå innånding av pulver, eller at pulveret kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinner. Dersom slik kontakt oppstår, vask grundig med såpe og vann; rens øynene med rent vann. Dette er på grunn av de teratogene effektene til mykofenolat.

4.3 Kontraindikasjoner

Mykofenolsyre Accord skal ikke brukes av pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatrium, mykofenolsyre, mykofenolatomfetil eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Mykofenolsyre Accord skal ikke brukes hos fertile kvinner som ikke bruker svært sikre prevensjonsmetoder.

Mykofenolsyre Accord skal ikke innledes hos kvinner i fertil alder før resultatet fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk under graviditet (se pkt. 4.6).

Mykofenolsyre Accord skal ikke brukes under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantatet (se pkt. 4.6).

Mykofenolsyre Accord skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som får immunsuppressive regimer som omfatter kombinasjoner av legemidler, inkludert Mykofenolsyre Accord, risikerer å utvikle lymfomer og annen malignitet, særlig i huden (se pkt. 4.8). Risikoen ser ut til å være relatert til intensiteten og varigheten av immunsuppressjonen fremfor bruken av noe spesielt middel. Som generelt råd for å redusere risikoen for hudkreft bør eksponering for sollys og UV-lys begrenses ved å bruke beskyttende klær og solkrem med høy solfaktor.

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, inkludert Mykofenolsyre Accord, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterieinfeksjoner, soppinfeksjoner, virusinfeksjoner og protozoainfeksjoner), dødelige infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Blant de opportunistiske infeksjonene er BK-virusassosiert nefropati og JC-virusassosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte relatert til en høy total immunsuppressiv byrde og kan føre til alvorlige eller dødelige lidelser som legene bør vurdere i differensialdiagnosen for immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer. Mykofenolsyre har en cytostatisk effekt på B- og T-lymfocytter og kan derfor øke alvorlighetsgraden av covid-19, og passende kliniske tiltak bør vurderes.

Det har vært rapportert om hypogammaglobulinemi i forbindelse med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som mottar mykofenolatnatrium kombinert med andre immunsuppressanter. I noen av disse tilfellene, resulterte bytte av MPA-derivater til en annen alternativ immunosuppressant i serum IgG-nivåer som vendte tilbake til normalen. Pasienter på mykofenolatnatrium som utvikler tilbakevendende infeksjoner må ha deres serum-immunglobuliner målt. I tilfeller av vedvarende, klinisk relevante hypogammaglobulinemi, passende kliniske handlinger bør vurderes med hensyn til potente cytostatiske effekter som mykofenolisk syre har på T- og B-lymfocytter.

Det har vært rapportert om bronkiektasi hos pasienter som mottar mykofenolatnatrium kombinert med andre immunsuppressiva. I noen av disse tilfellene, resulterte bytte av MPA-derivater til andre immunsuppressiva forbedring av luftveissymptomer. Risikoen til bronkiektasien kan være relatert til hypogammaglobulinemi eller en direkte virkning på lungene. Det har også vært isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter som utvikler vedvarende luftveissymptomer som hoste og dyspné, må undersøkes for bevis til underliggende interstitiell lungesykdom.

Det er rapportert om reaktivering av hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV) hos pasienter som ble behandlet med immunsuppressive midler, inkludert derivater av mykofenolsyre (MPA) som Mykofenolsyre Accord og mykofenolatmofetil (MMF). Overvåking av infiserte pasienter for kliniske og laboratoriemessige tegn på aktiv HBV- eller HCV-infeksjon anbefales.

Tilfeller av erytroblastopeni (PRCA – “pure red cell aplasia”) er rapportert hos pasienter som er behandlet med MPA-derivater (som omfatter mykofenolatmofetil og mykofenolatnatrium) i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Mekanismen for MPA-derivatindusert PRCA er ukjent. PRCA kan gå tilbake ved dosereduksjon eller seponering av behandlingen. Endringer i behandlingen med Mykofenolsyre Accord bør utføres under egnet overvåking hos transplantatmottakere for å minimere risikoen for transplantatavvisning (se pkt. 4.8).

Pasienter som får Mykofenolsyre Accord, bør overvåkes for blodlidelser (f.eks. nøytropeni eller anemi – se pkt. 4.8), som kan være relatert til MPA, samtidige legemidler, virusinfeksjoner eller en kombinasjon av disse årsakene. Pasienter som tar Mykofenolsyre Accord, bør få gjennomført fullstendige blodtellingar ukentlig i løpet av den første måneden, to ganger månedlig i andre og tredje behandlingsmåned og deretter månedlig i løpet av det første året. Hvis det oppstår blodlidelser (f.eks. nøytropeni med (absolutt nøtrophilantall $<1,5 \times 10^3/\text{mikrol}$ eller anemi), kan det være lurt å ta en pause i eller avslutte behandlingen med Mykofenolsyre Accord.

Pasienter som behandles med Mykofenolsyre Accord skal instrueres til umiddelbart å rapportere et hvert tegn på infeksjon, uventede blåmerker, blødning eller et hvert annet symptom på benmargssuppresjon.

Pasientene må informeres om at vaksiner kan være mindre effektive under behandling med MPA og bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinasjon kan være nyttig. Forskrivere bør

følge nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Fordi MPA-derivater har vært forbundet med økt forekomst av bivirkninger i fordøyelsessystemet, inkludert sjeldne tilfeller av sårdannelse i mage-tarm-kanalen og blødninger og perforasjon, bør Mykofenolsyre Accord administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv alvorlig sykdom i fordøyelsessystemet.

Det anbefales ikke å administrere Mykofenolsyre Accord sammen med azatioprin, fordi samtidig administrasjon av disse legemidlene ikke er undersøkt.

Mykofenolsyre (som natriumsalt) og mykofenolatmofetil bør ikke byttes om vilkårlig eller erstattes med hverandre, da de har forskjellige farmakokinetiske profiler.

Mykofenolsyre Accord har vært administrert i kombinasjon med kortikosteroider og ciklosporin.

Det foreligger begrensede erfaringer fra samtidig bruk med induksjonsterapier, som anti-T-lymfocytglobulin eller basiliksimab. Effekt og sikkerhet ved bruk av Mykofenolsyre Accord sammen med andre immunosuppressiva (for eksempel takrolimus) er ikke undersøkt.

Samtidig administrasjon av Mykofenolsyre Accord og legemidler som påvirker den enterohepatiske kretsløpet, for eksempel kolestyramin eller aktivt kull, kan føre til subterapeutisk systemisk MPA-eksponering og redusert effekt.

Mykofenolsyre Accord er en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenase)-hemmer. Derfor bør det unngås hos pasienter med sjelden arvelig mangel på hypoxantinguaninfosforibosyltransferase (HGPRT), som Lesch-Nyhans og Kelley-Seegmillers syndrom.

Behandling med Mykofenolsyre Accord bør ikke igangsettes før det er tatt en negativ graviditetstest. Effektiv prevensjon må brukes før behandling med Mykofenolsyre Accord igangsettes, i løpet av behandlingen og i seks uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Hver enterotablett på 180 mg med Mykofenolsyre Accord inneholder 0,61 mmol (13,9 mg) natrium. Dette må det tas hensyn til for pasienter som er på en natriumkontrollert diett.

Hver enterotablett på 360 mg med Mykofenolsyre Accord inneholder 1,21 mmol (27,9 mg) natrium. Dette må det tas hensyn til for pasienter som er på en natriumkontrollert diett.

Teratogene effekter

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen. Det har blitt rapportert om spontanaborter (frekvens 45–49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23–27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. Mykofenolsyre Accord er derfor kontraindisert hos gravide kvinner, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Fertile kvinnelige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoene og følge anbefalingene gitt i pkt. 4.6 (f.eks. prevensjonsmetoder, graviditetstesting) før, under og etter behandling med Mykofenolsyre Accord. Leger skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon og nødvendigheten av å umiddelbart konsultere legen sin hvis det er en mulighet for graviditet.

Prevensjon (se pkt. 4.6)

På grunn av robust klinisk evidens som viser en høy risiko for abort og medfødte misdannelser når mykofenolatmofetil brukes under graviditet, må det tilstrebes å unngå graviditet under behandling. Fertile kvinner må derfor bruke minst én pålitelig form for prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med Mykofenolsyre Accord-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon brukt samtidig anbefales for å minimere risikoen for prevensjonssvikt og utilsiktet graviditet.

For prevensjonsråd for menn, se pkt. 4.6.

Opplæringsmaterieil

For å hjelpe pasienter til å unngå å eksponere sitt ufødte barn for mykofenolat, og for å tilby ytterligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen tilby opplæringsmateriale til helsepersonell. Opplæringsmaterialet vil advare om teratogeniteten til mykofenolat og gi råd om prevensjon før behandlingsstart, samt gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting. En fullstendig gjennomgang av teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak skal gis av behandlende lege til fertile kvinner og til mannlige pasienter dersom det er hensiktsmessig.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal ikke gi blod under behandling og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolat. Menn skal ikke donere sæd under behandling og i 90 dager etter seponering av mykofenolat.

4.4 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende interaksjoner er rapportert mellom MPA og andre legemidler:

Aciklovir og ganciklovir

Potensialet for myelosuppresjon hos pasienter som får både Mykofenolsyre Accord og aciklovir eller ganciklovir er ikke undersøkt. Økte nivåer av mykofenolsyreglukoronid (MPAG) og aciklovir/ganciklovir kan forventes når aciklovir/ganciklovir og Mykofenolsyre Accord administreres samtidig, muligens som et resultat av konkurranse om den tubulære sekresjonsbanen.

Endringer i farmakokinetikken til MPAG vil trolig ikke være av klinisk signifikans hos pasienter med tilstrekkelig nyrefunksjon. Ved nedsatt nyrefunksjon finnes det potensial for økning av MPAG-nivået i plasma og aciklovir/ganciklovir-konsentrasjonene. Doseanbefalingene for aciklovir/ganciklovir bør følges, og pasientene må overvåkes nøye.

Syrenøytraliserende midler med magnesium og aluminium (antacida)

MPA AUC og C_{max} er påvist å reduseres med henholdsvis omtrent 37 % og 25 % når en enkelt dose syrenøytraliserende middel med magnesium og aluminium gis samtidig med Mykofenolsyre Accord. Syrenøytraliserende midler med magnesium og aluminium kan brukes i perioder til behandling av sporadiske tilfeller av dyspepsi. Kronisk, daglig bruk av syrenøytraliserende midler med magnesium og aluminium sammen med Mykofenolsyre Accord anbefales imidlertid ikke på grunn av potensialet for redusert mykofenolsyreeksposering og redusert effekt.

Protonpumpehemmere

Hos friske frivillige ble det ikke observert endringer i farmakokinetikken av MPA etter samtidig administrasjon av Mykofenolsyre Accord og 40 mg pantoprazol to ganger daglig i de fire foregående dagene. Det finnes ingen tilgjengelige data for andre protonpumpehemmere gitt i høye doser.

P-piller

Interaksjonsstudier mellom MMF og p-piller antyder ingen interaksjoner. Med utgangspunkt i den metabolske profilen til MPA vil ingen interaksjoner forventes for Mykofenolsyre Accord og p-piller.

Kolestyramin og legemidler som binder gallsyre

Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av legemidler eller behandlinger som kan binde gallsyre, for eksempel kolestyramin eller oralt aktivt kull, på grunn av potensialet for reduksjon av MPA-eksponeringen og dermed reduksjon av effekten av Mykofenolsyre Accord.

Ciklosporin

Ved studier hos stabile nyretransplantatpasienter ble ikke farmakokinetikken til ciklosporin påvirket av steady state-dosering av Mykofenolsyre Accord. Ved samtidig administrasjon med mykofenolatmofetil er ciklosporin kjent for å redusere eksponeringen av MPA. Ved samtidig administrasjon med Mykofenolsyre Accord kan ciklosporin redusere konsentrasjonen av MPA også (med omtrent 20 %, ekstrapolert fra data for mykofenolatmofetil), men det nøyaktige omfanget av denne reduksjonen er ukjent, fordi en slik interaksjon ikke er studert. Da effektstudier ble utført i kombinasjon med ciklosporin, endret ikke denne interaksjonen anbefalt dosering av Mykofenolsyre Accord. Ved pauser i eller seponering av behandling med ciklosporin bør dosen av Mykofenolsyre Accord reevalueres avhengig av det immunosuppressive regimet.

Takrolimus

I en «cross-over» studie for kalsineurin hos stabile nyretransplantatpasienter ble farmakokinetikken ved steady state til Mykofenolsyre Accord målt under behandling med både Neoral og takrolimus. Gjennomsnittlig AUC for MPA var 19 % høyere (90 % KI: -3, +47), mens gjennomsnittlig AUC for MPAG var omtrent 30 % lavere (90 % KI: 16, 42) ved behandling med takrolimus sammenlignet med Neoral. I tillegg ble variasjonen mellom forsøkspersoner i AUC for MPA doblet ved bytte fra Neoral til takrolimus. Leger bør ta hensyn til denne økningen i både AUC for MPA og variasjoner, og justeringer etter doseringen av Mykofenolsyre Accord må ta utgangspunkt i den kliniske situasjonen. Nøye klinisk overvåking er nødvendig når det planlegges å bytte fra én kalsineurinhemmer til en annen.

Levende, svekkede vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunrespons. Antistoffresponsen på andre vaksiner kan være redusert.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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 form for pålitelig prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med Mykofenolsyre Accord-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon anbefales brukt samtidig.

Graviditet

Bruk av Mykofenolsyre Accord anbefales ikke under svangerskap og bør kun brukes i tilfeller der ingen alternativ behandling er tilgjengelig. Behandlingen skal ikke startes opp uten at det foreligger en negativ graviditetstest som utelukker utilsiktet bruk ved graviditet (se pkt. 4.3).

Fertile kvinnelige pasienter må få informasjon om den økte risikoen for aborter og medfødte misdannelser ved oppstart av behandlingen, og må få veiledning om hvordan graviditet skal forebygges og planlegges.

Før oppstart av behandlingen med Mykofenolsyre Accord må fertile kvinner ta to negative graviditetstester (serum eller urin) med en sensitivitet på minst 25 mIU/ml for å utelukke utilsiktet eksponering av fosteret overfor mykofenolat. Det anbefales å ta en andre test 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 ytterligere en test utføres 8–10 dager senere.

Graviditetstesting skal gjentas dersom det er klinisk nødvendig (f.eks. hvis et opphold i bruk av prevensjon er rapportert). Resultatene fra alle graviditetstestene skal diskuteres med pasienten. Pasientene skal instrueres om å kontakte legen umiddelbart dersom de blir gravide.

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen som fører til økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser dersom fosteret eksponeres under graviditeten:

- Spontanaborter har blitt rapportert hos 45–49 % av gravide kvinner eksponert for mykofenolatmofetil sammenlignet med en rapporteringsgrad mellom 12–33 % hos organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive legemidler enn mykofenolatmofetil.
- Basert på litteraturreporter har misdannelser oppstått hos 23–27 % av levendefødte barn til kvinner som har blitt eksponert for mykofenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2–3 % av levendefødte i den totale populasjonen og hos omtrent 4–5 % av levendefødte til organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive enn mykofenolatmofetil).

Medfødte misdannelser, inkludert rapporter om multiple misdannelser, har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter som har blitt eksponert for Mykofenolsyre Accord i kombinasjon med andre immunsuppressive under graviditet. Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- misdannelser i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre øre), øregangsatsesi (mellomøre)
- misdannelser i ansiktet som leppespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme av øyehulene
- misdannelser i øyet (f.eks. kolobom)
- medfødt hjertesykdom som atriale og ventrikulære septumdefekter
- misdannelser av fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
- trakeoøsofageale misdannelser (f.eks. spiserørsatsesi)
- misdannelser i nervesystemet som spina bifida
- nyreabnormiteter.

I tillegg har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av følgende misdannelser:

- mikroftalmi
- medfødt plexus choroideus-papillom
- septum pellucidum agenesi
- olfaktorisk nerve agenesi.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Menn

Begrenset klinisk evidens 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 spermceller kan dermed ikke fullstendig utelukkes.

Følgende forsiktighetsregler anbefales derfor: seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partner anbefales å bruke pålitelig prevensjon under behandling av den mannlige pasienten og i minst 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil. Fertile mannlige pasienter bør gjøre oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid med kvalifisert helsepersonell.

Amming

MPA skilles ut i melk hos lakterende rotter. Det er ukjent om Mykofenolsyre Accord blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger av MPA hos spedbarn som dier, er Mykofenolsyre Accord kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Det er ikke utført spesifikke studier av Mykofenolsyre Accord hos mennesker for å evaluere effektene på fertiliteten. I en fertilitetsstudie hos hunn- og hannrotter ble det ikke sett noen effekter ved doser på opptil henholdsvis 40 mg/kg og 20 mg/kg (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert ved kliniske studier:

Malignitet

Pasienter som får immunosuppressive regimer som omfatter kombinasjoner av legemidler, inkludert MPA, risikerer å utvikle lymfomer og annen malignitet, særlig i huden (se pkt. 4.4). Lymfoproliferativt syndrom eller lymfom ble utviklet hos 2 *de novo*-pasienter (0,9 %) og 2 pasienter som fikk vedlikeholdsbehandling (1,3 %), som fikk Mykofenolsyre Accord i opptil 1 år. Hudkarsinomer av ikke-melanom type oppsto hos 0,9 % av *de novo*-pasientene og 1,8 % av vedlikeholdspasientene som fikk Mykofenolsyre Accord i opptil 1 år. Andre typer malignitet oppsto hos 0,5 % av *de novo*-pasientene og 0,6 % av vedlikeholdspasientene.

Opportunistiske infeksjoner

Alle transplantatpasienter har økt risiko for opportunistiske infeksjoner. Risikoen økte med total immunosuppressiv belastning (se pkt. 4.4). Den vanligste opportunistiske infeksjonen hos *de novo*-nyretransplantatpasienter som fikk Mykofenolsyre Accord sammen med andre immunosuppressiva ved kontrollerte kliniske studier av nyretransplantatpasienter som ble fulgt i 1 år, var cytomegaloovirus (CMV), candidiasis og herpes simplex. CMV-infeksjon (serologi, viremi eller sykdom) ble rapportert hos 21,6 % av *de novo*-pasientene og hos 1,9 % av vedlikeholdspasientene.

Eldre pasienter

Eldre pasienter kan generelt sett ha økt risiko for bivirkninger på grunn av immunosuppresjon.

Andre bivirkninger

Tabell 1 nedenfor viser bivirkningene som muligens eller trolig er relatert til Mykofenolsyre Accord, og som ble rapportert ved de kontrollerte kliniske studiene av nyretransplantatpasienter, der Mykofenolsyre Accord ble administrert sammen med mikroemulsjon av ciklosporin og kortikosteroider ved en dose på 1440 mg/dag i 12 måneder. Tabellen er utarbeidet i henhold til MedDRAs organklassesystem.

Bivirkningene er oppført i følgende kategorier:

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 $<1/1000$)
Svært sjeldne	($<1/10\ 000$)

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Virus-, bakterie- og soppinfeksjoner
Vanlige:	Infeksjon i øvre luftveier, pneumoni
Mindre vanlige:	Sårinfeksjon, sepsis*, osteomyelitt*

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige:	Hudpapillom*, basalcellekarsinom*, Kaposis sarkom*, lymfoproliferativt syndrom, plateepitelkarsinom*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Levkopeni
Vanlige:	Anemi, trombocytopeni
Mindre vanlige:	Lymfopeni*, nøytropeni*, lymfadenopati*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige:	Hypokalsemi, hypokalemi, hyperurikemi
Vanlige:	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Mindre vanlige:	Anoreksi, hyperlipidemi, diabetes mellitus*, hyperkolesterolemi*, hypofosfatemi
Psykiatriske lidelser	
Svært vanlige:	Angst
Mindre vanlige:	Unormale drømmer*, vrangforestillinger*, insomni*
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige:	Svimmelhet, hodepine
Mindre vanlige:	Tremor
Øyesykdommer	
Mindre vanlige:	Konjunktivitt*, uklart syn*
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Takykardi, ventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer:	
Svært vanlige:	Hypertensjon
Vanlige:	Hypotensjon
Mindre vanlige	Lymfocele*

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Hoste, dyspné
Mindre vanlige:	Interstitiell lungesykdom, lungestuvning*, trangpustethet*, lungeødem*
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Diaré
Vanlige:	Oppblåst mage, magesmerter, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, gastritt, kvalme, oppkast
Mindre vanlige:	Ømhet i magen, blødning i mage-tarm-kanalen, eruktasjon, halitose*, ileus*, sårdannelse på leppene*, øsofagitt*, subileus*, misfarget tunge*, tørr munn*, gastroøsofageal reflukssykdom*, gingival hyperplasi*, pankreatitt, obstruksjon i ductus parotideus*, peptiske sår*, peritonitt*
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Unormale leverfunksjonstester
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige:	Akne, pruritus
Mindre vanlige:	Alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi
Vanlige:	Myalgi
Mindre vanlige:	Artritt*, ryggsmarter*, muskelkramper
Sykdommer i nyrer og urinveier	
Vanlige:	Økt kreatininnivå i blodet
Mindre vanlige:	Hematuri*, tubulær nekrose i nyrene*, uretrastriktur
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	Impotens*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige:	Asteni, tretthet, perifert ødem, pyreksi
Mindre vanlige:	Influensalignende sykdom, ødem i underekstremitetene*, smerter, stivhet*, tørste*, svakhet*
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige:	Kontusjon*

* bivirkningen ble rapportert hos kun én pasient (av 372).

Merk: Nyretransplanterte pasienter ble behandlet med 1440 mg Mykofenolsyre Accord daglig i opptil ett år. En lignende profil ble sett i *de novo*- og vedlikeholdspopulasjonen, selv om forekomsten var noe lavere hos vedlikeholdspasientene.

Bivirkninger ved erfaring etter markedsføring:

Utslett og agranulocytose er identifisert som bivirkninger ved erfaring etter markedsføring.

Følgende bivirkninger tilskrives MPA-derivater som klasseeffekt:

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Alvorlige, livstruende infeksjoner, inkludert meningitt, infeksøs endokarditt, tuberkulose og atypisk mykobakteriell infeksjon. Tilfeller av BK-virusassosiert nefropati samt tilfeller av JC-virusassosiert progressiv multifokal levkoencefalopati (PML) er rapportert hos pasienter som er behandlet med immunosuppressiva, inkludert Mykofenolsyre Accord (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Nøytropeni, pancytopeni.

Det er rapportert om tilfeller av erytroblastopeni (PRCA) hos pasienter som er behandlet med MPA-derivater (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i immunsystemet:

Hypogammaglobulinemi har vært rapportert hos pasienter som mottar Mykofenolsyre Accord kombinert med andre immunosuppressiva.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det har vært isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom hos pasienter som er behandlet med mykofenolatnatrium kombinert med andre immunosuppressiva. Det er også rapportert om bronkiektasi kombinert med andre immunosuppressiva.

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofil morfologi, inkludert akvireert Pelger-Huëts anomali, er observert hos pasienter som er behandlet med MPA-derivater. Disse endringene er ikke forbundet med nedsatt nøytrofil funksjon. Disse endringene kan antyde en "forskyvning mot venstre" i modenheten til nøytrofiler ved hematologiske undersøkelser, noe som feilaktig kan tolkes som tegn på infeksjon hos immunosupprimerte pasienter, slik som pasienter som får Mykofenolsyre Accord.

Gastrointestinale sykdommer

Kolitt, cytomegalovirus-gastritt, tarmperforasjon, magesår, duodenalsår.

Graviditet, barseltid og perinatale forhold

Det har blitt rapportert tilfeller av spontanaborter hos pasienter eksponert for mykofenolat, spesielt under første trimester (se pkt. 4.6).

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser er observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for mykofenolat i kombinasjon med andre immunsuppressive midler (se pkt. 4.6).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

De novo purinsyntesehemmere-assosiert akutt inflammatorisk syndrom er blitt beskrevet fra hendelser etter markedsføring som en paradoksalt proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre, karakterisert av feber, artralgi, leddgikt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske markører. Litteratur saksrapporter viste hurtig forbedring etter seponering av legemidlet.

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 har vært rapportert om tilsiktede eller utilsiktede overdoser med Mykofenolsyre Accord, men ikke alle pasientene opplevde relaterte bivirkninger.

I de overdosetilfellene der det ble rapportert om bivirkninger, faller bivirkningene innenfor den kjente sikkerhetsprofilen til klassen (hovedsakelig bloddyskrasier, sepsis) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Selv om dialyse kan brukes for å fjerne inaktiv metabolitt-MPAG, forventes det ikke å kunne fjerne klinisk signifikante mengder av den aktive andelen MPA. Dette skyldes hovedsakelig den svært høye plasmaproteinbindingen av MPA, 97 %. Ved å påvirke den enterohepatiske sirkulasjonen av MPA kan galleesyresekvestranter, som kolestyramin, redusere den systemiske MPA-eksponeringen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressivt middel.

ATC-kode: L04A A06

MPA er en potent, selektiv, ikke konkurransedyktig og reversibel hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase og hemmer derfor *de novo*-banen av guanosinnukleotidsyntesen uten innlemming i DNA. Fordi formeringen av T- og B-lymfocytter er absolutt avhengig av *de novo*-syntese av puriner mens andre celletyper kan bruke redningsbaner, har MPA sterkere celledrepende effekt på lymfocytter enn på andre celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes mykofenolatsodium i omfattende grad. Som forventet med enterodrasjeringen var tiden før maksimal konsentrasjon (T_{max}) av MPA omtrent 1,5–2 timer. Omtrent 10 % av alle farmakokinetiske morgenprofiler viste en forsinket T_{max} , noen ganger opptil flere timer, uten noen forventet effekt på MPA-eksponeringen over 24-timer/daglig.

Hos stabile nyretransplantatpasienter med ciklosporinbasert immunsuppresjon var absorpsjonen av MPA i

mage-tarm-kanalen 93 % og den absolutte biotilgjengeligheten var 72 %. Farmakokinetikken til Mykofenolsyre Accord er doseproporsjonal og lineær over studert doseområde på 180 til 2160 mg.

Sammenlignet med fastende tilstand hadde administrasjon av en enkelt dose Mykofenolsyre Accord 720 mg med et måltid med høyt fettinnhold (55 g fett, 1000 kalorier) ingen effekt på den systemiske eksponeringen for MPA (AUC), som er den mest relevante farmakokinetikkparameteren knyttet til effekt. Det var imidlertid en reduksjon på 33 % i maksimal konsentrasjon av MPA (C_{max}). I tillegg var T_{lag} og T_{max} i gjennomsnitt 3–5 timer forsinket, og flere pasienter hadde en T_{max} på >15 timer. Effekten av mat på Mykofenolsyre Accord kan føre til absorpsjonsoverlappning fra et doseintervall til et annet. Denne effekten ble imidlertid ikke påvist å være klinisk signifikant.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady state for MPA er 50 liter. Både mykofenolsyre og mykofenolsyreglukoronid er i høy grad proteinbundet (henholdsvis 97 % og 82 %). Fri MPA-konsentrasjon kan øke under forhold med reduserte proteinbindingssteder (uremi, leversvikt, hypoalbuminemi, samtidig bruk av legemidler med høy proteinbinding). Dette kan føre til at pasientene får økt risiko for MPA-relaterte bivirkninger.

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig av glukoronyltransferase og danner fenolglukoronid av MPA, mykofenolsyreglukoronid (MPAG). MPAG er hovedmetabolitten av MPA og manifesterer ikke biologisk aktivitet. Hos stabile nyretransplantatpasienter som får ciklosporinbasert immunsuppresjon blir omtrent 28 % av den orale Mykofenolsyre Accord-dosen omdannet til MPAG av den presystemiske metabolismen. Halveringstiden for MPAG er lengre enn for MPA, omtrent 16 timer, og clearance er på 0,45 l/t.

Eliminasjon

Halveringstiden for MPA er omtrent 12 timer, og clearance er 8,6 l/t.

Selv om ubetydelige mengder MPA er til stede i urinen (< 1,0 %), utskilles hoveddelen av MPA i urinen som MPAG. MPAG som skilles ut i gallen, er tilgjengelig for dekonjugering av tarmflora. MPA som oppstår ved denne dekonjugeringen, kan så reabsorberes. Omtrent 6–8 timer etter dosering med Mykofenolsyre Accord kan det måles en andre topp i MPA-konsentrasjonen, som er konsistent med reabsorpsjon av dekonjugert MPA. Det er stor variasjon i bunnpunkt-nivåene av MPA etter MPA-preparat, og høye bunnpunkt-nivåer om morgenen (C_0 > 10 mikrog/ml) har vært observert hos omtrent 2 % av pasientene som ble behandlet med Mykofenolsyre Accord. På tvers av studiene viste AUC ved steady state (0–12 t), som er en indikasjon på den generelle eksponeringen, en lavere variasjon enn den som tilsvarer C_{trough} .

Farmakokinetikken hos nyretransplantatpasienter som får ciklosporinbasert immunsuppresjon

Tabell 2 viser gjennomsnittlige farmakokinetikkparametere for MPA etter administrasjon av Mykofenolsyre Accord. I tidlig posttransplantatperiode var gjennomsnittlig AUC og C_{max} for MPA omtrent halvparten av verdiene som ble målt seks måneder etter transplantasjon.

Tabell 2 Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetikkparametere for MPA etter oral administrasjon av Mykofenolsyre Accord til nyretransplantatpasienter på ciklosporinbasert immunsuppresjon

Voksne: kronisk, multippel dosering 720 mg BID (Studie ERLB 301) n=48	Dose	T_{max}^* (t)	C_{max} (mikrog/ml)	AUC 0-12 (mikrog x t/ml)

14 dager etter transplantasjon	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 måneder etter transplantasjon	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 måneder etter transplantasjon	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Voksne: kronisk, multipl dosering 720 mg BID 18 måneder etter transplantasjon (Studie ERLB 302) n=18	Dose	T_{max}[*] (t)	C_{max} (mikrog/ml)	AUC 0–12 (mikrog x t/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Pediatrike pasienter 450 mg/m ² enkeltdose (Studie ERL 0106) n=16	Dose	T_{max}[*] (t)	C_{max} (mikrog/ml)	AUC 0–∞ (mikrog x t/ml)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* mellomverdier

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til MPA så ut til å være uendret over området for normal til fraværende nyrefunksjon. I motsetning økte MPAG-eksponeringen med redusert nyrefunksjon. MPAG-eksponeringen var omtrent 8 ganger høyere ved anuri. Clearance av både MPA og MPAG var upåvirket av hemodialyse. Fritt MPA kan også øke signifikant ved nyresvikt. Det kan skyldes redusert plasmaproteinbinding av MPA i nærvær av høye ureakonsentrasjoner i blodet.

Nedsatt leverfunksjon

Hos frivillige med alkoholcirrhose var MPA-glukoronideringsprosessene i leveren relativt upåvirket av parenkymal leversykdom. Effektene av leversykdom på denne prosessen er trolig avhengig av den bestemte sykdommen. Leversykdom med hovedsakelig galleleskade, som primær gallecirrhose, kan imidlertid vise en annen effekt.

Pediatrik populasjon

Det foreligger begrensede data fra bruk av Mykofenolsyre Accord hos barn og ungdom. I tabell 2 ovenfor vises gjennomsnittlig (SD) MPA-farmakokinetikk for stabile pediatrike nyretransplantatpasienter (fra 5 til 16 år) på ciklosporinbasert immunsuppresjon. Gjennomsnittlig MPA AUC ved en dose på 450 mg/m² lignet det som ble målt hos voksne som fikk 720 mg Mykofenolsyre Accord. Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance av MPA var omtrent 6,7 l/t/m².

Kjønn

Det finnes ingen klinisk signifikante kjønnsforskjeller i farmakokinetikken for Mykofenolsyre Accord.

Eldre

Farmakokinetikken hos eldre er ikke formelt undersøkt. MPA-eksponeringen ser ikke ut til å variere i noen

klinisk signifikant grad etter alder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det hematopoetiske og lymfoide systemet var de primære organene som ble påvirket ved toksisitetsstudier med gjentatte doser utført med mykofenolatnatrium hos rotter og mus. Aplastisk regenerativ anemi ble identifisert som den dosebegrensende toksisiteten hos gnagere som var eksponert for MPA. Evaluering av myelogrammer viste en markert reduksjon i erytroidceller (polykromatiske erythroblaster og normoblaste) og en doseavhengig forstørrelse av milten samt en økning i den ekstramedullære hematopoiesen. Disse effektene oppsto ved systemiske eksponeringsnivåer som er tilsvarende til eller mindre enn den kliniske eksponeringen ved anbefalt dose på 1,44 g/dag for Mykofenolsyre Accord hos nyretransplantatpasienter.

Det ble observert gastrointestinale effekter hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer til varende eller mindre enn den kliniske eksponeringen ved anbefalte doser.

Den ikke-kliniske toksisitetsprofilen til mykofenolsyre (som natriumsalt) ser ut til å være konsistent med bivirkningene som ble observert ved kliniske studier hos mennesker, som nå gir mer relevante sikkerhetsdata for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8).

Tre gentoksitetsanalyser (muselymfomanalyse *in vitro*, mikronukleustest i V79 celler fra kinesisk hamster og mikronukleustest i benmarg fra mus *in vivo*) viste et potensial for at mykofenolsyre forårsaker kromosomavvik. Disse effektene kan være forbundet med den farmakodynamiske virkningsmekanismen, dvs. hemming av nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro*-tester for påvisning av genmutasjon viste ingen gentoksisk aktivitet.

Mykofenolsyre (som natriumsalt) var ikke tumorfremkallende hos rotter og mus. Den høyeste dosen som ble testet ved karsinogenisitetsstudier hos dyr førte til omtrent 0,6–5 ganger systemisk eksponering (AUC or C_{max}) observert hos nyretransplantatpasienter ved anbefalt klinisk dose på 1,44 g/dag.

Mykofenolsyre (som natriumsalt) hadde ingen effekt på fertiliteten til hann- eller hunnrotter opp til dosenivåer der generell toksisitet og embryotoksitet ble observert.

Ved en teratologistudie som ble utført med mykofenolsyre (som natriumsalt) hos rotter ved så lav dose som 1 mg/kg ble det observert misdannelser hos avkommet, inkludert anoftalmi, eksencefali og navlebrokk. Den systemiske eksponeringen ved denne dosen representerer 0,05 ganger klinisk eksponering ved dosen på 1,44 g/dag av Mykofenolsyre Accord (se pkt. 4.6).

Ved en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter forårsaket mykofenolsyre (som natriumsalt) forsinket utvikling (unormal pupillrefleks hos hunner og preputiumseparasjon hos hanner) ved høyeste dose på 3 mg/kg, som også fremkalte misdannelser.

Mykofenolsyre (som natriumsalt) viste et fototoksisk potensial ved en 3T3 NRU-fototoksisk analyse *in vitro*.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Krysskarmellosenatrium(E468)
Povidon K30 (E1201)
Talkum (E553b)
Silika, kolloidal, vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Drasjering

180 mg:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), talkum (E553b), titandioksid (E171), trietylsitrat (E1505), silika, kolloidal, vannfri (E551), natriumhydrogenkarbonat (E500), gult jernoksid (E172), Indigokarmin (E132), natriumlaurylsulfat (E487).

360 mg:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1), talkum (E553b), titandioksid (E171), trietylsitrat (E1505), silika, kolloidal, vannfri (E551), natriumhydrogenkarbonat (E500), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), natriumlaurylsulfat (E487).

Trykk

Shellak (E904), svart jernoksid (E172), propylenglykol (E1520), Ammoniumhydroksid (E527)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser når det gjelder temperatur.

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i blisterpakninger:

180 mg: 20, 50, 100, 120 og 250 tabletter.

360 mg: 50, 100, 120 og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Mykofenolsyre Accord må ikke knuses. Da kan enterodrasjeringen ødelegges (se pkt. 4.2).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

180 mg: 14-9956

360 mg: 14-9957

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

13.03.2015 / 05.07.2019

10. OPPDATERINGSDATO

07.06.2023