1. LEGEMIDLETS NAVN

Myfortic® 180 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 180 mg mykofenolsyre (som mykofenolatnatrium).

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Laktose: 45 mg pr. tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett

Lime-grønn, enterodrasjert, rund tablett med skråkanter. Tabletten er merket med "C" (ved preging) på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myfortic er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt transplantatrejeksjon hos voksne pasienter som mottar allogent nyretransplantat.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Myfortic skal initieres og vedlikeholdes av kvalifiserte spesialister innen transplantasjon.

Dosering

Anbefalt dose er 720 mg to ganger daglig (1440 mg/døgn), som tilsvarer 1 g mykofenolatmofetil to ganger daglig (2 g/døgn) med hensyn på ekvivalent mykofenolsyre (MPA).

For ytterligere informasjon om ekvivalente terapeutiske doser mykofenolatnatrium og mykofenolatmofetil, se pkt. 4.4 og 5.2.

Hos *de novo*-pasienter bør Myfortic initieres innen 72 timer etter transplantasjon.

Spesielle populasjoner
Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt hos barn og ungdom er ikke kjent. Begrensede farmakokinetiske data er tilgjengelig hos nyretransplanterte pediatriske pasienter (se pkt. 5.2).

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med forsinket funksjon av nyretransplantatet postoperativt, er det ikke nødvendig med dosejustering (se pkt. 5.2).
Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m^2) bør monitoreres nøye, og daglig dose Myfortic bør ikke overstige 1440 mg.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterte pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Behandling ved avstøtning
Behandling ved avstøtning av nyretransplantat medfører ingen endring i farmakokinetikken til mykofenolsyre (MPA) og krever ikke dosejustering eller avbrudd i behandling med Myfortic.

Administrasjonsmåte

Myfortic kan tas med eller uten mat. Pasienten bør imidlertid velge en av disse to mulighetene og holde fast ved denne (se pkt. 5.2).

Myfortic enterotabletter bør ikke knuses. Dette for å opprettholde helheten av enterodrasjeringen. Dersom det er nødvendig å knuse enterotablettene må inhalasjon av pulveret eller direkte kontakt mellom pulver og hud eller slimhinner unngås. 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

Myfortic skal ikke brukes hos pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatnatrium, mykofenolsyre eller mykofenolatmofetil eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Myfortic skal ikke brukes hos fertile kvinner som ikke bruker svært effektive prevensjonsmetoder.

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som behandles med immunsuppressive regimer med en kombinasjon av legemidler, inkludert Myfortic, har en økt risiko for å utvikle lymfomer og andre maligne sykdommer, spesielt i hud (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være relatert til intensiteten og varigheten av behandlingen snarere enn bruken av noe bestemt immunsuppressivt middel. Som et generelt råd for å minske risikoen for hudkreft, bør eksponering for sollys og UV-stråler begrenses ved at pasienten beskytter seg med klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Pasienter som behandles med Myfortic bør informeres om umiddelbart å rapportere symptomer på infeksjoner, uventede blåmerker, blødninger eller andre tegn på benmargsdepresjon.

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, inkludert Myfortic, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoinfeksjoner), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8).

Blant de opportunistiske infeksjonene er BK-virus assosiert nefropati og JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infeksjonene er ofte relatert til en høy total immunsuppressiv byrde og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander. Leger bør ha dette i minne i forbindelse med vurdering av ulike differensialdiagnoser hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer. Myklofenolsyre 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 blitt rapportert om hypogammaglobulinemi i forbindelse med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får Myfortic i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av mykofenolat til et alternativt immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG-nivåene returnerte til normalverdi. Hos pasienter under behandling med Myfortic som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør immunglobulinnivået i serum måles. I tilfeller med vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi bør egnede kliniske tiltak vurderes, tatt i betraktning den potente cytostatiske effekten av mykofenolat på T- og B-lymfocytter.

Det har blitt rapportert om bronkiektasi hos pasienter som får Myfortic i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av mykofenolat til et annet immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i forbedring av respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinemi eller til en direkte effekt på lungene. Det finnes også isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter som utvikler vedvarende pulmonale symptomer, slik som hoste og dyspné, blir utredet for påvisning av mulig underliggende lungesykdom.

Reaktivering av hepatitt B (HBV) eller hepatitt C (HCV) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med immunsuppressive legemidler, inkludert mykofenolsyre (MPA)-derivatet Myfortic og mykofenolatmofetil (MMF). Overvåkning av infiserte pasienter for kliniske- og laboratoriemessige tegn på aktiv HBV eller HCV-infeksjoner er anbefalt.

Tilfeller av erytroaplasi (pure red cell aplasia, PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med MPA-derivater (inkludert mykofenolatmofetil og mykofenolatnatrium) i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Mekanismen for erytroaplasi indusert av MPA-derivater er ikke kjent. Erytroaplasien kan reverseres ved dosereduksjon eller seponering av behandling. Endringer i behandlingen med Myfortic hos transplanterte pasienter skal kun foretas under egnet tilsyn av pasientene for å minimere risikoen for avstøtning (se pkt. 4.8).

Pasienter som mottar Myfortic bør monitoreres med tanke på blodsykdommer (f.eks. nøytropeni eller anemi – se pkt. 4.8), som kan være relatert til MPA alene, annen samtidig legemiddelbehandling, virale infeksjoner eller en kombinasjon av disse. Hos pasienter som mottar Myfortic, bør blodbildet kontrolleres ukentlig i den første måneden, to ganger månedlig i andre og tredje måned av behandlingen og deretter månedlig resten av det første året. Ved blodsykdommer (f.eks. nøytropeni med antall nøytrofile granulocytter < 1,5 x 10^3/µl eller anemi), kan det være nødvendig å midlertidig avbryte eller seponere behandlingen med Myfortic.

Pasienter bør gjøres oppmerksomme på at vaksinasjoner kan være mindre effektive under behandling med MPA og at bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinasjon kan være av verdi. Forskrivere bør forholde seg til nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Da behandling med MPA-derivater har vært forbundet med økt insidens av gastrointestinale bivirkninger, inkludert sjeldne tilfeller av gastrointestinale ulcerasjoner, blødninger og perforasjon, bør Myfortic gis med forsiktighet til pasienter med alvorlig aktiv gastrointestinal lidelse.

Samtidig administrering av Myfortic og azatioprin anbefales ikke da samtidig bruk av disse to legemidlene ikke er undersøkt.

Det bør utvises forsiktighet ved bytte mellom mykofenolsyre (som natriumsalt) og mykofenolatmofetil da disse har ulik farmakokinetisk profil. Myfortic har blitt gitt i kombinasjon med kortikosteroider og ciklosporin. Det er begrenset erfaring fra bruk av Myfortic sammen med induksjonsterapier som anti-T-lymfocytt globulin eller basiliksimab. Effekt og sikkerhet ved bruk av Myfortic sammen med andre immunsuppressive legemidler (f.eks. takrolimus) er ikke undersøkt.

Samtidig bruk av Myfortic og legemidler som interfererer med enterohepatisk sirkulasjon, f.eks. kolestyramin eller aktivt kull, kan medføre en systemisk MPA eksponering som er lavere enn det terapeutiske området og dermed gi redusert effekt.

Myfortic er en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenase) hemmer. Preparatet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden, nedarvet mangel på hypoxantinguanin fosforibosyltransferase (HGPRT), slik som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Behandling med Myfortic skal ikke initieres før en negativ graviditetstest foreligger. Effektiv prevensjon skal brukes før behandling med Myfortic startes, under behandling og i 6 uker etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

Teratogene effekter
Mykofenolat er et potent humant teratogen. Det har blitt rapportert om spontanaborter (frekvens 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23 % til 27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. Myfortic 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 Myfortic. 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 (pkt. 4.3) før oppstart med Myfortic-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.

Opplæringsmateriell
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 minst 90 dager etter seponering av mykofenolat.

Myfortic inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder 13 mg natrium per Myfortic 180 mg tablett. Dette tilsvarer 0,65 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Hjelpestoffer med kjent effekt
Myfortic inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende interaksjoner er rapportert mellom MPA og andre legemidler:

Aciklovir og ganciklovir
Potensial for myelosuppressiv effekt hos pasienter som behandles med både Myfortic og aciklovir eller ganciklovir er ikke undersøkt. Økte nivåer av mykofenolsyreglukuronid (MPAG) og aciklovir/ganciklovir kan forventes når aciklovir/ganciklovir og Myfortic gis samtidig, dette kan skyldes konkurranse om tubulær sekresjon.
Endringene i MPAGs farmakokinetikk vil sannsynligvis ikke ha klinisk relevans for pasienter med adekvat nyrefunksjon. Det bør utvises forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon, da økte plasmanivåer av MPAG og aciklovir/ganciklovir kan forekomme. Det bør tas nøye hensyn til doseanbefalingene for aciklovir/ganciklovir, og pasientene må overvåkes nøye.

Legemidler som beskytter mage/tarm
Antacida med magnesium og aluminium
MPA AUC og C_{max} er vist å minke med henholdsvis ca. 37 % og ca. 25 % ved samtidig inntak av Myfortic og en enkelt dose antacida som inneholder magnesium og aluminium. Denne typen antacida kan brukes intermitterende ved tilfeldig dyspepsi. Kronisk, daglig bruk sammen med Myfortic anbefales imidlertid ikke på grunn av potensiale for redusert eksponering av mykofenolsyre og redusert effekt.

Protonpumpehemmere
Hos friske frivillige ble det ikke observert noen endringer i MPAs farmakokinetikk etter samtidig administrering av Myfortic og pantoprazol 40 mg gitt to ganger daglig de fire foregående dagene. Ingen data er tilgjengelig for andre protonpumpehemmere gitt ved høye doser.

Orale antikonsepsjonsmidler
Interaksjonsstudier mellom MMF og orale antikonsepsjonsmidler indikerer ingen interaksjon. Ut fra MPAs metabolske profil er det ikke forventet interaksjon mellom Myfortic og orale antikonsepsjonsmidler.

Kolestyramin og legemidler som binder gallesyrer
Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av legemidler eller andre behandlinger som binder gallesyrer, f.eks. resiner eller aktivt kull. Dette på grunn av potensiale for redusert eksponering av MPA og dermed redusert effekt av Myfortic.

Ciklosporin
I studier med stabile nyretransplanterte pasienter påvirket ikke steady state doser av Myfortic farmakokinetikken av ciklosporin. Det er kjent at ciklosporin reduserer eksponeringen av MPA ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil. Ved samtidig administrasjon av Myfortic kan ciklosporin også redusere konsentrasjonen av MPA (med ca. 20 %; ekstrapolert fra mykofenolatmofetildata), men nøyaktig omfang av denne reduksjonen er ikke kjent da denne interaksjonen ikke er undersøkt. Effektstudier viser imidlertid at kombinasjon med ciklosporin ikke influerer på anbefalt dosering av Myfortic. I tilfelle avbrytelse eller stans av behandlingen med ciklosporin bør MPA dosen evalueres på nytt avhengig av immunsuppressivt regime.

Takrolimus
I en ”cross-over”-studie med calcineurin hos stabile nyretransplanterte pasienter ble farmakokinetikken til Myfortic ved steady-state målt både ved behandlinger med Neoral og takrolimus. Gjennomsnittlig MPA AUC var 19 % høyere (90 % KI: -3, +47) med takrolimus sammenlignet med Neoral, mens gjennomsnittlig MPAG AUC var ca. 30 % lavere (90 % KI: 16, 42). I tillegg ble variabiliteten til MPA AUC fordoblet hos den enkelte pasient ved bytte fra Neoral til takrolimus. Klinikere bør merke seg denne økningen av både MPA AUC og variabilitet. Tilpasninger til Myforticdosen bør gjøres i henhold til den kliniske situasjonen. Det anbefales nøye klinisk monitorering ved bytte fra én calcineurinhemmer til en annen.

Levende vaksiner
Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponsen for andre vaksiner kan bli redusert.

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 Myfortic-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
Myfortic er kontraindisert under graviditet, bortsett fra hvis ingen alternative behandlinger for å forhindre avstøtning av transplantat kan benyttes. Behandling skal ikke initieres før resultatet fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk under graviditet.

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 Myfortic må fertile kvinner ha 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 potent humant teratogen med en økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet.

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

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

- Misdannelser i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre øre), øregangsatresi (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)
- Trakeoøsofagale misdannelser (f.eks spiserørsatresi)
- Misdannelser i nervesystemet slik som spina bifida
- Nyremisdannelser.

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 reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Menn
Begrenset klinisk bevis 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 mykofenolat. Fertile mannlige pasienter bør gjøres oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid med kvalifisert helsepersonell.

Amming
Studier med rotter har vist at MPA skilles ut i morsmelk. Det er ukjent hvorvidt Myfortic skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av mykofenolatnatrium hos barn som ammes, er Myfortic kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3).

Fertilitet
Det har ikke blitt utført studier med Myfortic vedrørende påvirkning av fertilitet hos mennesker. I en studie med hann- og hunnrotter ble ingen effekter på fertilitet oppdaget ved doser på henholdsvis 40 mg/kg og 20 mg/kg (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Myfortic har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende uønskede effekter omfatter bivirkninger fra kliniske studier:

Maligne sykdommer
Pasienter som behandles med immunsuppressive kombinasjonsregimer, inkludert MPA, har en høyere risiko for å utvikle lymfomer og andre maligne sykdommer, spesielt i huden (se pkt. 4.4). Lymfoproliferativ sykdom eller lymfom ble observert hos 2 *de novo*-pasienter (0,9 %) og hos 2 pasienter på vedlikeholdsbehandling (1,3 %) som fikk Myfortic i opptil ett år. Ikke-melanom hudkarsinom forekom hos 0,9 % av *de novo*-pasientene og 1,8 % av pasientene på vedlikeholdsbehandling som fikk Myfortic i opptil ett år. Andre maligne sykdommer ble observert hos 0,5 % av *de novo*-pasientene og 0,6 % av pasientene på vedlikeholdsbehandling.

Opportunistiske infeksjoner
Alle transplanterte pasienter har en økt risiko for opportunistiske infeksjoner, og risikoen øker med total immunsuppressiv dose (se pkt. 4.4). De mest vanlige opportunistiske infeksjonene hos *de novo* nyretransplanterte pasienter behandlet med Myfortic som en del av et immunsuppressivt regime (i kontrollerte kliniske studier med nyretransplanterte pasienter fulgt i ett år), var cytomegalovirus (CMV), candidiasis og Herpes simplex. CMV-infeksjoner (serologi, viremia eller sykdom) ble rapportert hos 21,6 % av *de novo*-nyretransplanterte pasienter og 1,9 % av nyretransplanterte pasienter på vedlikeholdsbehandling.

Eldre
Eldre pasienter har en høyere risiko for å få bivirkninger på grunn av immunsuppresjon.

Andre bivirkninger
Tabell 1 under omfatter bivirkninger mistenkt relatert til Myfortic, rapportert i kontrollerte kliniske studier hos nyretransplanterte pasienter som fikk Myfortic 1440 mg daglig sammen med ciklosporin mikroemulsjon og kortikosteroider i 12 måneder. Bivirkninger er presentert i henhold til MedDRA systemorganklasser.

Bivirkninger er gruppert etter følgende kategorier:

Svært vanlige	(≥ 1/10)
Vanlige	(≥ 1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige	(≥ 1/1000 til < 1/100)
Sjeldne	(≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Svært sjeldne	(< 1/10 000)

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Virale, bakterielle og soppinfeksjoner
Vanlige:	Øvre luftveisinfeksjoner, pneumoni
Mindre vanlige:	Sårinfeksjon, sepsis*, osteomyelitt*
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Mindre vanlige:	Hudpapillom*, basalcellekarsinom*, Kaposis sarkom*, lymfoproliferativ sykdom, plateepitelkarsinom*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Leukopeni
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*, insomnia*

Nevrologiske sykdommer

Vanlige:	Svimmelhet, hodepine
Mindre vanlige:	Tremor

Øyesykdommer

Mindre vanlige:	Konjunktivitt*, sløret 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, lungetetthet*, tungpustethet*, lungeødem*

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige:	Diaré
Vanlige:	Abdominal distensjon, magesmerter, forstoppelse, dyspepsi, flatulens, gastritt, kvalme, oppkast
Mindre vanlige:	Abdominal ømhet, gastrointestinal blødning, raping, dårlig ånde*, ileus*, sårdannelse på leppene*, øsofagitt*, subileus*, misfarging av tungen*, munntørrhet*, gastroøsofageal reflukssykdom*, gingival hyperplasi*, pankreatitt, parotiskanalobstruksjon*, peptisk magesår*, peritonitt*

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:	Unormale leverfunksjonsverdier

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige:	Akne, kløe
Mindre vanlige	Alopesi

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Svært vanlige	Artralgi
Vanlige	Myalgi
Mindre vanlige:	Artritt*, ryggsmerte*, muskelkramper

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige:	Forhøyet kreatinin i blod
Mindre vanlige:	Hematuri*, renal tubulær nekrose*, urinrørsforsnevring

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
Mindre vanlige: Impotens*

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet
Vanlige: Asteni, fatigue, perifert ødem, pyreksi
Mindre vanlige: Influensalignende symptomer, ødem i underekstremiteter*, smerte, stivhet*, tørste*, svakhet*

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer
Mindre vanlige Kontusjon*

*kun rapportert hos én enkelt pasient (av 372).

Merk: nyretransplanterte pasienter ble behandlet med 1440 mg Myfortic daglig i opptil ett år. En lik profil ble sett hos *de novo*-nyretransplanterte pasienter og nyretransplanterte pasienter på vedlikeholdsbehandling, men det var tendens til lavere insidens hos pasienter på vedlikeholdsbehandling.

Bivirkninger rapportert etter markedsføring:

Etter markedsføring har utslett og agranulocytose blitt identifisert som bivirkninger.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: Akutt inflammatorisk syndrom assosiert med de novo purinsyntesehemmere har blitt beskrevet etter markedsføring, med frekvensen mindre vanlig, som en paradoksal proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre. Tilstanden er preget av feber, artralgi, artritt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske biomarkører. Litteraturrapporter viste rask forbedring etter seponering av legemidlet.

Følgende andre bivirkninger skyldes MPA-derivater som en klasseeffekt:

Infeksiøse og parasittære sykdommer:
Alvorlige, livstruende infeksjoner, som meningitt, infeksiøs endokarditt, tuberkulose og atypisk mykobakterieinfeksjon. Tilfeller av BK-virus assosiert nefropati, og tilfeller av JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med immunsuppressiver, inkludert Myfortic (se pkt. 4.4).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:
Nøytropeni, pancytopeni.
Tilfeller av erytroaplasi (pure red cell aplasia, PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med MPA-derivater (se pkt. 4.4).

Sykdommer i immunsystemet:
Hypogammaglobulinemi har blitt rapportert hos pasienter som får Myfortic i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum:
Det har blitt rapportert isolerte tilfeller av interstiell lungesykdom hos pasienter behandlet med Myfortic i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Det har også blitt rapportert om bronkiektasi i kombinasjon med andre immunsuppressiva.

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofilmorfologi, inkludert ervervet Pelger-Huëts anomali, har blitt observert hos pasienter behandlet med MPA-derivater. Disse forandringene er ikke forbundet med svekket

nøytrofilfunksjon. Disse forandringene kan tyde på ett "left shift" i modningen av nøytrofiler i hematologiske prøver, som kan bli mistolket som tegn på infeksjon hos immunsupprimerte pasienter som hos dem som får Myfortic.

Gastrointestinale sykdommer:
Kolitt, CMV gastritt, intestinal perforasjon, gastrointestinal blødning/sår og duodenalsår.

Graviditet, barseltid og perinatale forhold:
Det har blitt rapportert tilfeller av spontanaborter hos pasienter eksponert for mykofenolatmofetil, spesielt under første trimester (se pkt. 4.6).

Medfødte misdannelser:
Medfødte misdannelser er observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsupressive legemidler (se pkt. 4.6).

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 rapporter på tilsiktet eller utilsiktet overdosering av Myfortic, men ikke alle pasienter har opplevd bivirkninger.
I de tilfellene med overdosering hvor bivirkninger har vært rapportert, faller bivirkningene inn under klassens kjente bivirkningsprofil (hovedsakelig bloddyskrasier, sepsis...) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Selv om dialyse kan fjerne den inaktive metabolitten MPAG, kan det ikke forventes at dialyse kan fjerne klinisk signifikante mengder av aktiv MPA. Dette skyldes hovedsakelig den veldig høye plasmaproteinbindingen (97 %) av MPA. Legemidler som binder gallesyrer, som f.eks. kolestyramin, kan redusere systemisk eksponering av MPA ved å interferere med enterohepatisk sirkulasjon av MPA.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressivt middel. ATC-kode: L04AA06.

MPA (mycophenolic acid) er en potent, selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel hemmer av inosin-monofosfat-dehydrogenase, og hemmer derfor *de novo* reaksjonsveien i syntesen av guanosinnukleotid uten å inkorporeres i DNA. Fordi proliferasjonen av T- og B-lymfocytter er sterkt avhengig av *de novo* syntesen av puriner, mens andre celletyper kan utnytte alternative synteseveier, utøver MPA en mer potent cytostatisk effekt på lymfocytter enn på andre celler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Mykofenolatnatrium absorberes i stor utstrekning etter oral administrasjon. I overensstemmelse med den enterodrasjerte formuleringen oppnås en maksimal plasmakonsentrasjon (T_{maks}) av MPA etter ca. 1,5-2 timer.

Rundt 10 % av alle farmakokinetiske profiler oppnådd om morgenen viste forsinket T_{maks}, noen ganger opptil flere timer, uten at 24 timers/daglig eksponering for MPA ble påvirket.

Hos stabile nyretransplanterte pasienter på ciklosporinbasert immunsuppresjon var gastrointestinal absorpsjon av MPA 93 % og absolutt biotilgjengelighet 72 %. Farmakokinetikken av Myfortic er doseproporsjonal og lineær over hele det undersøkte doseringsintervallet på 180-2160 mg.

Inntak av Myfortic 720 mg sammen med et fettrikt måltid (55 g fett, 1000 kalorier) hadde ingen effekt på systemisk eksponering av MPA (AUC), som er det mest relevante farmakokinetiske parameter forbundet med effekt, sammenlignet med fastende tilstander. Det var imidlertid en 33 % reduksjon i maksimal konsentrasjon av MPA (C_{maks}). I tillegg ble T_{lag} og T_{maks} forsinket med gjennomsnittlig 3-5 timer, slik at flere pasienter oppnådde T_{maks} > 15 timer. Den påvirkning som matinntak har på Myfortic kan medføre at absorpsjonen kan overlappe fra et doseintervall til et annet. Denne effekten har imidlertid vist seg å ikke være klinisk relevant.

Distribusjon

Distribusjonsvolum av MPA ved steady state er 50 liter. Både mykofenolsyre og mykofenolsyreglukuronid har høy grad av proteinbinding (henholdsvis 97 % og 82 %). Konsentrasjon av fritt MPA kan øke ved tilstander med redusert proteinbindingsseter (uremi, leversvikt, hypoalbuminemi, samtidig bruk av legemidler med høy grad av proteinbinding). Dette kan føre til økt risiko for MPA relaterte bivirkninger hos pasienten.

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig av glukuronyl transferase til fenolglukuronidet av MPA, mykofenolsyreglukuronid (MPAG). MPAG er hovedmetabolitten av MPA og er ikke biologisk aktiv. Hos stabile nyretransplanterte pasienter på ciklosporinbasert immunsuppresjon, vil ca. 28 % av den orale Myfortic dosen omdannes til MPAG ved presystemisk metabolisme. Halveringstiden for MPAG er lengre enn for MPA, ca. 16 timer og clearance er 0,45 liter/time.

Eliminasjon

Halveringstiden av MPA er ca. 12 timer og clearance er 8,6 liter/time. Til tross for at ubetydelige mengder av MPA gjenfinnes i urinen (< 1,0 %), elimineres mesteparten av MPA i urinen som MPAG. MPAG utskilt i gallen er tilgjengelig for dekonjugering av tarmfloraen. MPA som dannes via denne dekonjugeringen kan så bli reabsorbert. I overensstemmelse med reabsorpsjon av dekonjugert MPA, kan det ses en ny konsentrasjonstopp av MPA ca. 6-8 timer etter dosering av Myfortic. Det er stor variasjon i MPA trough-nivå knyttet til MPA-preparater. Høye trough-nivåer (C_0 > 10 µg/ml) om morgenen har blitt observert hos ca. 2 % av pasientene behandlet med Myfortic. I studier var det imidlertid en lavere variasjon i AUC ved steady state (0-12 t), som er en indikasjon for total eksponering, enn den som korresponderer med C_{trough}.

Farmakokinetikk hos nyretransplanterte pasienter på ciklosporinbasert immunsuppresjon

I tabell 2 er gjennomsnittlige farmakokinetiske parametre av MPA etter administrasjon av Myfortic vist. Kort tid etter transplantasjon var gjennomsnittlig AUC av MPA og gjennomsnittlig C_{maks} av MPA ca. halvparten av verdiene målt 6 måneder etter transplantasjon.

Tabell 2 Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre av MPA etter oral administrasjon av Myfortic til nyretransplanterte pasienter på ciklosporinbasert immunsuppresjon

	Dose	**T_{maks}* (timer)**	**C_{maks} (µg/ml)**	**AUC $_{0-12}$ (µg x timer/ml)**
Voksne kronisk, gjentatt dosering 720 mg BID **(Studie: ERLB 301)** n = 48				
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 gjentatt dosering 720 mg BID	**Dose**	**T_{maks}* (timer)**	**C_{maks} (µg/ml)**	**AUC $_{0-12}$ (µg x timer/ml)**
18 måneder etter transplantasjon **(Studie: ERLB 302)** n=18	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Pediatriske pasienter 450 mg/m^2 enkeltdose **(Studie: ERL 0106)** n=16	**Dose**	**T_{maks}* (timer)**	**C_{maks} (µg/ml)**	**AUC $_{0-\infty}$ (µg x timer/ml)**
	450 mg/m^2	2.5	31.9 (18.2)	74,5 (28,3)

* medianverdier

Nedsatt nyrefunksjon

Kinetikken av MPA synes uforandret i variasjonsområdet normal til fraværende nyrefunksjon. I motsetning ble en økt eksponering av MPAG sett ved nedsatt nyrefunksjon. Ved anuri, var eksponeringen av MPAG ca. 8 ganger forhøyet. Clearance av både MPA og MPAG var upåvirket av hemodialyse. Fritt MPA kan også øke signifikant ved nyresvikt. Dette kan skyldes nedsatt plasmaproteinbinding av MPA i nærvær av høy blodkonsentrasjon av urea.

Nedsatt leverfunksjon

Hos frivillige personer med alkoholisk levercirrhose, var den hepatiske MPA-glukuronideringsprosessen relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekten av den hepatiske sykdommen på denne prosessen avhenger antakeligvis av den enkelte sykdom. Hepatisk sykdom med hovedsaklig biliær skade, slik som primær biliær cirrhose, kan imidlertid ha en annen effekt.

Pediatrisk populasjon og ungdom

Data på bruk av Myfortic hos barn og ungdom er begrenset. I tabell 2 over er gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske MPA verdier vist for stabile pediatriske nyretransplanterte pasienter (i alderen 5-16 år) på ciklosporinbasert immunsuppresjon. Gjennomsnittlig MPA AUC ved en dose på 450 mg/m^2 var lik verdier

målt hos voksne som fikk 720 mg Myfortic. Gjennomsnittlig (apparent) clearance av MPA var ca. 6,7 l/time/m^2.

Kjønn
Det er ingen klinisk signifikant forskjell i farmakokinetikken av Myfortic hos de ulike kjønn.

Eldre
Farmakokinetikken hos eldre er ikke undersøkt. Det ser ikke ut til at eksponering av MPA varierer i klinisk signifikant grad med økende alder.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ved toksikologistudier med gjentatt dosering med mykofenolatnatrium på rotter og mus ble hematopoietiske og lymfoide systemer påvirket. Aplastisk, regenerativ anemi ble påvist å være dosebegrensende toksisitet hos gnagere eksponert for MPA. Vurdering av myelogrammer viste en markert reduksjon i erytroide celler (polykromatiske erytroblaster og normoblaster) og en doseavhengig forstørrelse av milten og økning i ekstramedullær hematopoese. Disse effektene oppstod ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarer eller er mindre enn klinisk eksponering ved anbefalt dose Myfortic på 1,44 g/dag hos nyretransplanterte pasienter.

Gastrointestinale effekter ble sett hos hund ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarte eller var mindre enn klinisk eksponering ved anbefalte doser.

Den ikke-kliniske toksisitetsprofilen av mykofenolsyre (som natriumsalt) ser ut til å være i samsvar med bivirkninger sett hos mennesker i kliniske studier som nå viser sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8).

Tre gentoksisitetstudier (*in vitro* muslymfom studier, mikrokjernetest i V79 kinesiske hamsterceller og *in vivo* beinmarg mikrokjernetest hos mus) viste at mykofenolatsyre kan forårsake kromosomale aberrasjoner. Disse effektene kan relateres til den farmakodynamiske virkemekanismen, dvs. hemming av nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tester som detekterer genmutasjoner viste ingen gentoksisk aktivitet.

Mykofenolsyre (som natriumsalt) var ikke tumorogen hos rotter og mus. Høyeste dose testet i karsinogenstudiene hos dyr ga ca. 0,6-5 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller C_{maks}) enn hos nyretransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 1,44 g daglig.

Mykofenolsyre (som natriumsalt) hadde ingen effekt på fertiliteten hos hann- eller hunnrotter ved doser opptil nivåer som medførte generell toksisitet og embryotoksisitet.

I en teratogenstudie med mykofenolsyre (som natriumsalt) hos rotte, ble det observert misdannelser hos avkom, som anoftalmi, hjernebrokk og navlebrokk, ved doser helt ned i 1 mg/kg. Systemisk eksponering ved denne dosen tilsvarer 0,05 ganger den kliniske eksponeringen ved en dose Myfortic på 1,44 g/dag (se pkt. 4.6).

I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter forårsaket mykofenolsyre (som natriumsalt) utviklingsmessige forsinkelser (unormal pupillerefleks hos hunnrotter og preputial separasjon hos hannrotter) ved høyeste dose på 3 mg/kg, som også induserte misdannelser.

Mykofenolsyre (som natriumsalt) viste mulig fototoksisk potensiale i en *in vitro* 3T3 NRU fototoksisitetsundersøkelse.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Maisstivelse
Povidon K30
Krysspovidon
Laktose
Vannfri kolloidal silika
Magnesiumstearat

Drasjering
Hypromelloseftalat
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Indigotin (E 132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Enterotablettene er pakket i polyamid/aluminium/PVC/aluminiumblister med blisterbrett à 10 enterotabletter, i esker med 20, 50, 100, 120 eller 250 enterotabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å opprettholde integriteten av enterodrasjeringen bør ikke Myfortic enterotabletter knuses (se pkt. 4.2).

Mykofenolsyre har vist teratogen effekt (se pkt. 4.6). Dersom det er nødvendig å knuse enterotablettene må inhalasjon av pulveret eller direkte kontakt mellom pulver og hud eller slimhinner unngås.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS

Postboks 4284 Nydalen
0401 OSLO

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

03-2258

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mars 2004
Dato for siste fornyelse: 10. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

23.01.2023