

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mykofenolatmofetil Accord 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder tilsvarende 500 mg mykofenolatmofetil (som hydrokloridsalt).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til gråhvitt lyofilisert pulver. pH mellom ca. 2,4 og 4,1, og osmolalitet mellom ca. 300 til 340 mosmol/kg etter rekonstituerings og fortynning med 5 % (50 mg/ml) intravenøs glukoseinfusjon, oppløsning, ved en konsentrasjon på 6 mg/ml.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Mykofenolatmofetil Accord er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider til profylakse av akutt transplantatavstøtning hos pasienter som får allogene nyre- eller levertransplantasjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Mykofenolatmofetil Accord skal initieres og opprettholdes av transplantasjonsspesialister med egnede kvalifikasjoner.

FORSIKTIG: MYKOFENOLATMOFETIL ACCORD MÅ IKKE ADMINISTRERES MED RASK INTRAVENØS INJEKSJON ELLER BOLUSINJEKSJON.

Dosering

Mykofenolatmofetil Accord er en alternativ doseringsform til mykofenolatmofetil i orale former (kapsler, tabletter og pulver til mikstur, suspensjon) som kan administreres i opptil 14 dager. Den første dosen med Mykofenolatmofetil Accord skal gis innen 24 timer etter transplantasjon.

Nyretransplantasjon:

Anbefalt dose til nyretransplanterte pasienter er 1 g administrert to ganger daglig (2 g døgndose).

Levertransplantasjon:

Anbefalt dose av Mykofenolatmofetil Accord til levertransplanterte pasienter er 1 g administrert to ganger daglig (2 g døgndose). Intravenøst Mykofenolatmofetil Accord skal fortsette i de første 4 dagene etter levertransplantasjon, med initiering av oral mykofenolatmofetil så snart dette tolereres. Anbefalt dose av

oralt mykofenolatmofetil hos levertransplanterte pasienter er 1,5 g administrert to ganger daglig (3 g døgndose).

Bruk hos spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon:

Sikkerheten og effekten av mykofenolatmofetil hos barn har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data med mykofenolatmofetil for pediatriske pasienter etter levertransplantasjon.

Eldre:

Den anbefalte dosen på 1 g administrert to ganger daglig til nyre- eller levertransplanterte pasienter er egnet for eldre.

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos nyretransplanterte pasienter med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m), utenfor perioden rett etter transplantasjonen, skal doser over 1 g administrert to ganger daglig unngås. Disse pasientene skal også observeres nøye. Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter som opplever postoperativ forsinket nyretransplantatfunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige data for levertransplanterte pasienter med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos nyretransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom.

Behandling under avstøtningsepisoder:

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten i mykofenolatmofetil. Avstøtning av nyretransplantat fører ikke til endringer av farmakokinetikken til MPA, og dosereduksjon eller avbrudd av Mykofenolatmofetil Accord er ikke nødvendig. Det finnes ingen farmakokinetiske data under avstøtning av levertransplantat.

Pediatrisk populasjon:

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

Administrasjonsmåte

Etter rekonstituering til en konsentrasjon på 6 mg/ml, skal Mykofenolatmofetil Accord administreres ved langsom intravenøs infusjon over en periode på 2 timer i enten en perifer eller sentral vene (se pkt. 6.6).

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Ettersom mykofenolatmofetil har vist teratogene effekter hos rotter og kaniner, må pulver eller tilberedte løsninger av Mykofenolatmofetil Accord ikke komme i direkte kontakt med hud eller slimhinner. Dersom slik kontakt skulle oppstå, vask grundig med såpe og vann; skyll øynene med rent vann.

Se pkt. 6.6 for instruksjoner om rekonstituering og fortynning av legemidlet før administrasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Mykofenolatmofetil Accord skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor Mykofenolatmofetil Accord har vært observert (se pkt. 4.8). Mykofenolatmofetil Accord er kontraindisert hos pasienter som er allergiske mot polysorbat 80.

Mykofenolatmofetil Accord bør ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektiv prevensjon (se pkt. 4.6).

Behandling med Mykofenolatmofetil Accord skal ikke initieres hos kvinner i fertil alder, uten først å ta en graviditetstest, for å utelukke utilsiktet bruk under svangerskapet (se pkt. 4.6).

Mykofenolatmofetil Accord skal ikke brukes under graviditet med mindre det ikke finnes noen annen behandling for å forebygge transplantatavstøtning (se pkt. 4.6)

Mykofenolatmofetil Accord skal ikke brukes av kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Pasienter som får behandling med immunsuppressiva som inkluderer kombinasjoner av legemidler, deriblant Mykofenolatmofetil Accord, har høyere risiko for å utvikle lymfomer og andre maligniteter, spesielt i huden (se pkt. 4.8). Risikoen ser ut til å være forbundet med styrken og varigheten av immunsuppresjon, og ikke bruken av et bestemt legemiddel. Et generelt råd for å redusere risikoen for hudkreft er å begrense eksponeringen for sollys og UV-lys ved å bruke beskyttende klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, deriblant Mykofenolatmofetil Accord, har høyere risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterie-, sopp-, virus- og protozoainfeksjon), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner inkluderer latent virusreakivering, 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 grunnet reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C er rapportert i bærerpatienter behandlet med immunsuppressiva. Disse infeksjonene er ofte forbundet med høy total immunsuppressiv belastning, og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander som leger bør overveie 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 passende kliniske tiltak bør vurderes.

Det foreligger rapporter om hypogammaglobulinemi forbundet med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressiva. I noen av disse tilfellene førte bytting av mykofenolatmofetil til et alternativt immunsuppressivum til at IgG i serum returnerte til normalverdiene. Hos pasienter på Mykofenolatmofetil Accord som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør immunoglobulinverdier i serum måles. Ved vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi bør egnede kliniske tiltak overveies, med hensyn til de potente cytostatiske effektene mykofenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

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

Blod og immunsystem

Pasienter som får Mykofenolatmofetil Accord skal overvåkes for nøytropeni, som kan være forbundet med selve Mykofenolatmofetil Accord, samtidige legemidler, virusinfeksjoner eller en kombinasjon av disse årsakene. Pasienter som tar Mykofenolatmofetil Accord skal få fullstendige blodprosenter ukentlig den første måneden, to ganger månedlig i andre og tredje måned av behandlingen, og deretter månedlig i det første året. Hvis nøytropeni utvikles (absolutt nøytrofiltelling $< 1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$), kan avbrudd eller seponering av Mykofenolatmofetil Accord være egnet.

Tilfeller med erytroplasi (Pure Red Cell Aplasia – PRCA) er rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mykofenolatmofetilindusert PRCA er ukjent. PRCA kan forsvinne ved dosereduksjon eller seponering av Mykofenolatmofetil Accord. Endringer av behandlingen med Mykofenolatmofetil Accord skal kun utføres under egnet overvåkning hos transplantasjonspasienter for å redusere risikoen for transplantatavstøtning (se pkt. 4.8).

Pasienter som får Mykofenolatmofetil Accord skal instrueres til umiddelbart å rapportere eventuelle symptomer på infeksjon, uventede blåmerker, blødninger eller andre tegn på benmargssvikt.

Pasienter skal underrettes om at vaksinasjoner kan være mindre effektive under behandling med Mykofenolatmofetil Accord, og bruken av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksiner kan være verdifulle. Foreskrivere skal vise til nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Gastrointestinalt

Mykofenolatmofetil er forbundet med økt forekomst av fordøyelsessystemrelaterte bivirkninger, deriblant sjeldne tilfeller av sår, blødning og perforering av gastrointestinaltraktus. Mykofenolatmofetil Accord skal kun administreres med forsiktighet til pasienter med aktive alvorlige sykdommer i fordøyelsessystemet.

Mykofenolatmofetil er en hemmer av IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenase). Det bør derfor unngås hos pasienter med sjeldne arvelige mangler av hypoxantinguanin-fosforibosyltransferase (HGPRT), for eksempel Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmillers syndrom.

Interaksjoner

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra kombinasjonsbehandling med regimer som inneholder immunsuppressive legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, f.eks. ciklosporin, til andre som ikke påvirker, f.eks. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan endre

eksponeringen av MPA. Legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA (f.eks. kolestyramin, antibiotika) bør brukes med forsiktighet på grunn av deres potensiale til å redusere plasmanivået og effekten av Mykofenolatmofetil Accord (se også pkt. 4.5). En viss grad av det enterohepatiske kretsløpet er forventet etter intravenøs administrasjon av Mykofenolatmofetil Accord. Terapeutisk legemiddelmonitorering av MPA kan være hensiktsmessig ved bytte av kombinasjonsbehandling (f.eks. fra ciklosporin til takrolimus, eller motsatt) eller for å sikre tilstrekkelig immunsuppresjon hos pasienter med høy immunologisk risiko (f.eks. risiko for avstøtning, behandling med antibiotika, oppstart eller seponering av et interagerende legemiddel). Det frarådes å administrere Mykofenolatmofetil Accord samtidig med azatioprin, siden slik samtidig administrasjon ikke er studert.

Nytte/risiko-forholdet ved bruk av mykofenolatmofetil i kombinasjon med sirolimus er ikke fastslått (se også pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter kan ha en økt risiko for bivirkninger som visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom) og eventuelt gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre personer (se pkt. 4.8).

Teratogene effekter

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen. Spontanabort (anslagsvis 45% til 49 %) og medfødte misdannelser (anslagsvis 23% til 27 %) har vært rapportert etter MMF-eksponering under graviditet. Mykofenolatmofetil Accord er derfor kontraindisert ved graviditet, med mindre det ikke finnes egnede alternative behandlinger for å hindre avstøtning av transplantat. Kvinnelige pasienter i fertil alder bør gjøres klar over risikoen og følge anbefalingene i pkt. 4.6. (f.eks. prevensjon, graviditetstesting) før, under og etter behandling med Mykofenolatmofetil Accord. Leger bør sikre at kvinner som tar mykofenolat forstår risikoen for skade på barnet, behovet for effektiv prevensjon, og behovet for umiddelbart å rådføre seg med lege om det er 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 Mykofenolatmofetil 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.

Opplæringssmateriell

For å kunne hjelpe pasienter med å unngå føtal eksponering for mykofenolat og for å gi ytterligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen gi opplæringssmateriell til helsepersonell. Opplæringssmaterialet vil forsterke advarslene om mykofenolats teratogenisitet, gi råd om prevensjon før behandlingen initieres og veiledning om behovet for graviditetstesting. Fullstendig

pasientinformasjon om teratogen risiko og graviditetsforhindrende tiltak bør gis av legen til kvinner i fertil alder og, ved behov, til mannlige pasienter.

Ytterligere forholdsregler

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

Advarsel om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir:

Høyere plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert når mykofenolatmofetil ble administrert med aciklovir sammenlignet med administrasjon av kun aciklovir. Endringene av farmakokinetikken til MPAG (fenolglukuronidet i MPA) (MPAG økte med 8 %) var minimale, og anses ikke å være klinisk signifikante. Siden plasmakonsentrasjoner av MPAG økes ved nedsatt nyrefunksjon, i likhet med konsentrasjonene av aciklovir, er det mulig at mykofenolatmofetil og aciklovir, eller deres prodrugs, f.eks. valaciklovir, konkurrerer om tubulær sekresjon, og ytterligere økninger av konsentrasjonen av begge substansene kan oppstå.

Legemidler som forstyrrer enterohepatisk kretsløp (f.eks. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika):

Forsiktighet skal brukes med legemidler som forstyrrer enterohepatisk resirkulasjon, på grunn av deres potensiale til å redusere effekten 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 av kolestyramin og mykofenolatmofetil på grunn av muligheten for redusert effekt av Mykofenolatmofetil Accord.

Ciklosporin A:

Farmakokinetikken til Ciklosporin A (CsA) påvirkes ikke av mykofenolatmofetil. I stedet, hvis samtidig CsA behandling med ciklosporin stanses, kan man forvente en økning i AUC for MPA på ca. 30 %. CsA interferer med den enterohepatiske kretsløp av MPA, noe som resulterer i en redusert eksponering for MPA på 30 - 50 % hos nyretransplanterte pasienter behandlet med Mykofenolatmofetil Accord og CsA, sammenlignet med pasienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignbare doser Mykofenolatmofetil Accord (se også pkt. 4.4). Endringer i eksponering for MPA bør forventes hos pasienter som bytter fra CsA til immunsuppressiva som ikke interferer med det enterohepatiske kretsløpet til MPA.

Antibiotika som eliminerer β -glukuronidaseproduserende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon og penicillinklasser av antibiotika) kan interferere med det enterohepatiske

kretsløpet av MPAG/MPA og dermed lede til redusert systemisk eksponering av MPA. Informasjon om følgende antibiotika er tilgjengelig:

Ciprofloksacin eller amoksisicillin med klavulansyre:

Reduksjon i predose (trough) MPA-konsentrasjoner på ca. 50 % er rapportert hos nyretransplanterte pasienter i dagene rett etter oppstart med oral ciprofloksacin eller amoksisicillin med klavulansyre. Denne effekten hadde en tendens til å avta ved fortsatt bruk av antibiotika og opphørte få dager etter seponering av antibiotika. Forandring i predosenivå kan ikke eksakt beskrive forandringene i total MPA-eksponering, og derfor skal ikke en doseendring for mykofenolatmofetil normalt 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 Accord 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 endre til økt eksponering av MPA. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig med Mykofenolatmofetil Accord.

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 Accord resulterte i en reduksjon av MPA-konsentrasjonen på ca. 30 %. Telmisartan endrer eliminasjonen av MPA ved å øke ekspresjonen av PPAR gamma (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma), som igjen resulterer i en økt ekspresjon og aktivitet av uridindifosfat-glukuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9). Det ble ikke observert kliniske konsekvenser av de farmakokinetiske legemiddelinteraksjonene ved sammenligning av hyppigheten av frastøtning av transplantat, tap av transplantat eller bivirkningsprofil hos pasienter som ble behandlet med Mykofenolatmofetil Accord med eller uten samtidig behandling med telmisartan.

Ganciklovir:

Basert på resultatene fra studie med enkeltdoseadministrasjon av anbefalte doser med oralt mykofenolat og i.v. ganciklovir og de kjente effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til mykofenolatmofetil (se pkt. 4.2) og ganciklovir, forventes det at samtidig administrasjon av disse legemidlene (som konkurrerer om mekanismer for renal tubulær sekresjon) vil føre til økte konsentrasjoner av MPAG og ganciklovir. Ingen betydelig endring av farmakokinetikken til MPA forventes, og dosejustering av mykofenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon der mykofenolatmofetil og ganciklovir eller deres prodrugs, f.eks. valganciklovir, administreres samtidig, må doseanbefalingene for ganciklovir følges, og pasientene skal overvåkes nøye.

Orale prevensjonsmidler:

Farmakokinetikken og farmakodynamikken til orale prevensjonsmidler ble ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

Rifampicin:

Hos pasienter som ikke tar ciklosporin i tillegg, førte samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og rifampicin til redusert eksponering for MPA (AUC_{0-12t}) på 18 % til 70 %. Det anbefales å overvåke nivåene av MPA-eksponering, og å justere mykofenolatmofetildosene tilsvarende for å opprettholde klinisk effekt når rifampicin administreres samtidig.

Sevelamer:

En reduksjon av C_{max} og AUC_{0-12t} for MPA på henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med sevelamer uten kliniske konsekvenser (dvs. transplantatavstøtning). Det er imidlertid anbefalt å administrere mykofenolatmofetil minst én time før eller tre timer etter inntak av sevelamer for å redusere innvirkningen på absorpsjonen av MPA. Det finnes ingen data om bruk av Mykofenolatmofetil Accord med andre fosfatbindere enn sevelamer.

Takrolimus:

Hos levertransplanterte pasienter initiert på mykofenolatmofetil og takrolimus, ble ikke AUC og C_{max} for MPA, den aktive metabolitten i mykofenolatmofetil, signifikant påvirket av samtidig administrasjon av takrolimus. I stedet oppsto det en økning på ca. 20 % i AUC for takrolimus når flere doser med mykofenolatmofetil (1,5 g to ganger daglig) ble administrert til levertransplanterte pasienter som tok takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter så det imidlertid ikke ut til at takrolimuskonsentrasjonen ble endret av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner:

Levende vaksiner skal ikke gis til pasienter med nedsatt immunrespons. Antistoffresponsen til andre vaksiner kan bli redusert (se også pkt. 4.4).

Paediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på 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 form for pålitelig prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med behandling med Mykofenolatmofetil 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 Accord er kontraindisert ved graviditet, med mindre det ikke finnes egnede alternative behandlinger for å hindre avstøtning av transplantat. Behandling med Mykofenolatmofetil Accord skal ikke initieres hos kvinner i fertil alder uten først å ta en graviditetstest for å utelukke utilsiktet bruk under svangerskapet (se pkt. 4.6).

Kvinnelige pasienter i fertil alder må gjøres oppmerksomme på den økte risikoen for spontanabort og medfødte misdannelser ved begynnelsen av behandlingen, og må informeres om prevensjon og planlegging.

Før oppstart av behandlingen med Mykofenolatmofetil Accord må fertile kvinner ta to negative graviditetstester (serum eller urin) med sensitivitet på minst 25 mIU/ml for å utelukke utilsiktet eksponering av mykofenolat overfor et foster. 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 teste 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, med en økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser i tilfelle eksponering under graviditet;

- Spontanaborter er rapportert hos 45-49 % av gravide kvinner som ble eksponert for mykofenolatmofetil, sammenlignet med en rapportert frekvens på mellom 12 % og 33 % hos organtransplanterte pasienter som ble behandlet med andre immunosuppressiva enn mykofenolatmofetil.
- Basert på litteraturreporter, forekom det misdannelser hos 23-27 % av levendefødte hos kvinner som ble eksponert for mykofenolatmofetil under svangerskapet (sammenlignet med 2-3 % av levendefødte i den generelle befolkningen og ca 4-5 % av levendefødte hos organtransplanterte pasienter som ble behandlet med andre immunosuppressiva enn mykofenolatmofetil).

Medfødte misdannelser, inkludert rapporter om multiple misdannelser, har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter som ble eksponert for mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunosuppressiva under graviditet.

Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- Abnormiteter i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre øre), atresi i ytre øregang (mellomøre);
- Ansiktsmisdannelser som hareskår, ganespalte, mikrognati og stor avstand mellom øynene (hypertelorisme);
- Abnormiteter i øyet (f.eks. kolobom);
- Medfødt hjertesykdom, som atrial- og ventrikkulær septumdefekter;
- Misdannelser i fingrene (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- Trakeoøsofageale misdannelser (f.eks. spiserørsatresi);
- Misdannelser i nerversystemet, som spina bifida;
- Nyreabnormiteter.

I tillegg har det vært isolerte rapporter om følgende misdannelser:

- Mikroftalmi;
- Medfødt choroid-pleksus-cyste;
- Septum pellucidum-agenesi;
- Olfaktorisk nerve-agenesi.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 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 ammer, er mykofenolatmofetil kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.3).

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 sæd. 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 sædceller 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. Kvalifisert helsepersonell bør gjøre fertile mannlige pasienter oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hadde ingen effekt på fertiliteten hos hannrotter ved orale doser på opptil 20 mg/kg/dag. Systemisk eksponering ved denne dosen representerer 2–3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag. I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hunnrotter ga orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (som anoftalmi, agnati og hydrocephalus) hos førstegenerasjonsavkom i fravær av maternal toksisitet. Systemisk eksponering var ca. 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag. Ingen effekt på fertiliteten eller reproduksjonsparametere ble observert hos hunnrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mykofenolatmofetil Accord har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mykofenolatmofetil Accord kan forårsake somnolens, forvirring, svimmelhet, tremor eller hypotensjon, og pasientene anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk 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 Accord i kombinasjon med ciklosporin og kortkosteroider. 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- 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
	Frekvens	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Bakterielle infeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige
Soppinfeksjoner	Vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner med protozoer	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Virusinfeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		
Godartet neoplas i hud	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Neoplas	Vanlige	Vanlige
Hudkreft	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytroaplasti	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Beinmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige
Pancytopeni	Vanlige	Vanlige
Pseudolymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Trombocytopeni	Vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Acidose	Vanlige	Vanlige
Hyperkolesterolemi	Svært vanlige	Vanlige
Hyperglykemi	Vanlige	Svært vanlige
Hyperkalemi	Vanlige	Svært vanlige
Hyperlipidemi	Vanlige	Vanlige
Hypokalsemi	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Svært vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Svært vanlige

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

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

Bivirkninger knyttet til perifer venøs infusjon var flebitt og trombose, begge observert hos 4 % av pasientene behandlet med mykofenolatmofetil 500 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

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 nyretransplanterte 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 immunsuppressiv dose (se pkt. 4.4). De alvorligste infeksjonene var sepsis, peritonitt, meningitt, endokarditt, tuberkulose og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier med nyre- og levertransplanterte pasienter som ble behandlet med mykofenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) som del av immunsuppressivt 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 neutropeni 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 Accord, og noen av dem har vært fatale.

Tilfeller av erytroplasi (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 mykofenolatmofetil-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 interstiell lungesykdom og pulmonær 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 ryggsmarter var også svært vanlig rapportert.

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Eldre pasienter (≥ 65 år) kan generelt ha en høyere risiko for å få bivirkninger på grunn av immunsuppresjon. Eldre pasienter som behandles med mykofenolatmofetil som del av et kombinert immunsuppressivt regime, kan ha en høyere risiko for å utvikle visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom) og evt. gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenliknet med yngre pasienter.

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 i erfaring etter markedsføring. I mange av disse tilfellene ble det ikke rapportert om bivirkninger. I disse tilfellene av overdosering der bivirkninger ble rapportert, faller bivirkningene innenfor legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det ventes at en overdose av mykofenolatmofetil muligens kan føre til oversuppresjon av immunsystemet og økt mottakelighet for infeksjoner og benmargsdepresjon (se pkt. 4.4). Ved utvikling av nøytropeni, skal dosering med Mykofenolatmofetil Accord avbrytes eller dosen reduseres (se pkt. 4.4).

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA06

Virkningsmekanisme

Mykofenolatmofetil er 2-morfolinoetylesteren av mykofenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase, og hemmer derfor *de novo* banene for syntese av guanosinnukleotid uten innlemming i DNA. Siden T- og B-lymfocytter er helt avgjørende for deres proliferasjon på *de novo* syntesen av puriner, mens andre celletyper kan benytte andre baner, har MPA sterkere cytostatiske effekter 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, noe som fører til en anergisk tilstand av T-celler, hvorved cellene ikke reagerer på deres spesifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon gjennomgår mykofenolatmofetil rask og fullstendig metabolisme til den aktive metabolitten, MPA. Den overordnede substansen mykofenolatmofetil kan måles systemisk under intravenøs infusjon. MPA ved klinisk relevante konsentrasjoner er 97 % bundet til plasmaalbumin.

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

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

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig av glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til det inaktive fenolglukoridet MPA (MPAG). *In vivo* blir MPAG konvertert tilbake til fritt MPA via enterohepatisk kretsløp. Et mindre acylglukuronide (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktiv og antas å være ansvarlig for noen av bivirkningene til mykofenolatmofetil (diaré, leukopeni).

Eliminasjon

En ubetydelig mengde av substansen skilles ut som MPA (< 1 % av dosen) i urin. Peroralt administrert radiomerket mykofenolatmofetil resulterer i fullstendig gjenfinning av den administrerte dosen med 93 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urin og 6 % gjenfunnet i feces. Størsteparten (ca. 87 %) av den administrerte dosen 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 mikrog/ml) fjernes imidlertid små mengder av MPAG. Gallesyrekompleksdannere, slik som kolestyramin, reduserer AUC for MPA ved å interferere med det enterohepatiske kretsløpet til MPA (se pkt. 4.9).

Farmakokinetikken til MPA avhenger av flere transportører. Organisk aniontransportørpolypeptider (OATPs) og "multidrug resistance - associated protein 2" (MRP2) er involvert i farmakokinetikken til MPA. Isoformer av OATP, MRP2 og brystkreftresistensprotein ("breast cancer resistance protein", BCRP) er transportører som er assosiert med gallesekresjon av glukoronider. "Multidrug resistance-associated protein 1" (MRP1) er også i stand til å transportere MPA, men dens bidrag ser ut til å være begrenset til absorpsjonsprosessen. I nyrene kan MPA og dens metabolitter potensielt interagere med renale organiske aniontransportører.

Enterohepatisk resirkulering forstyrrer nøyaktig bestemmelse av MPAs disposisjonsparametere; 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 Mykofenolatmofetil Accord 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.

Ekvivalens med orale doseringsformer

AUC-verdier for MPA oppnådd etter administrasjon av 1 g intravenøst mykofenolatmofetil to ganger daglig til nyretransplanterte pasienter i fasen like etter transplantasjonen er sammenlignbare med de observert etter 1 g oralt mykofenolatmofetil to ganger daglig. Hos levertransplanterte pasienter førte administrasjon av 1 g intravenøst mykofenolatmofetil to ganger daglig etterfulgt av 1,5 g oralt mykofenolatmofetil to ganger daglig til AUC-verdier for MPA lignende de observert hos nyretransplanterte pasienter administrert med 1 g mykofenolatmofetil to ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon:

I en enkeltdosestudie (6 forsøkspersoner/gruppe) var gjennomsnittlig AUC for MPA i plasma observert hos forsøkspersoner med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 28–75 % høyere enn gjennomsnittene observert hos normale friske forsøkspersoner eller forsøkspersoner med lettere grad av nedsatt nyrefunksjon. AUC for den gjennomsnittlige enkeltdosen av MPAG var 3–6 ganger høyere hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller normale friske personer, konsekvent med det som er kjent om eliminering av MPAG i nyrene. Flere doser av mykofenolatmofetil hos pasienter med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon er ikke studert. Det finnes ingen data for levertransplanterte pasienter med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon.

Forsinket nyretransplantatfunksjon:

Hos pasienter med forsinket nyretransplantatfunksjon etter transplantasjonen, var gjennomsnittlig $\text{AUC}_{(0-12 \text{ t})}$ for MPA sammenlignbar med observerte verdier etter transplantasjon uten forsinket transplantatfunksjon. Gjennomsnittlig $\text{AUC}_{(0-12 \text{ t})}$ for MPAG i plasma var 2–3 ganger høyere enn hos post-transplanterte pasienter uten forsinket transplantatfunksjon. Det kan forekomme en forbigående økning av fri fraksjon og konsentrasjon av MPA i plasma hos pasienter med forsinket nyretransplantatfunksjon. Dosejustering av Mykofenolatmofetil Accordses ikke ut til å være nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon:

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose, var glukuronideringsprosesser av MPA i lever relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekter av leversykdom på denne prosessen avhenger antageligvis av den bestemte sykdommen. Leversykdom hovedsakelig med biliær skade, for eksempel primær biliær cirrose, kan ha en annerledes effekt.

Eldre:

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

Pasienter som tar orale prevensjonsmidler:

En studie av den samtidige administrasjonen av mykofenolatmofetil (1 g to ganger daglig) og kombinerte orale prevensjonsmidler inneholdende etinyløstradiol (0,02 mg til 0,04 mg) og levonorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg til 0,10 mg) utført hos 18 ikke-transplanterte kvinner (som ikke tok andre immunsuppriva) over 3 etterfølgende menstruasjonszykluser, viste ingen klinisk relevant effekt av mykofenolatmofetil på den eggknusningshemmende virkningen til de orale prevensjonsmidlene. Serumnivåer av LH, FSH og progesteron ble ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken til orale prevensjonsmidler ble ikke påvirket i en klinisk relevant grad ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I eksperimentelle modeller var ikke mykofenolatmofetil tumorigent. Den høyeste dosen testet i dyrestudiene av karsinogenitet førte til ca. 2–3 ganger den systemiske eksponeringen (AUC eller C_{max}) observert hos nyretransplanterte pasienter ved den anbefalte kliniske dosen på 2 g/døgn.

To gentoksisitetsanalyser (*in vitro* lymfomanalyse i mus og *in vivo* mikronukleustest i benmarg i mus) viste at mykofenolatmofetil har potensiale til å forårsake kromosomale avvik. Disse effektene kan være forbundet med den farmakodynamiske virkningsmekanismen, dvs. hemming av nukleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro* tester for påvisning av genmutasjon viste ingen gentoksisk aktivitet.

I teratologiske studier av rotte og kanin oppsto føtal resorpsjon og misdannelser hos rotte ved 6 mg/kg/døgn (inkludert anoftalmi, agnati og hydrocefali) og hos kanin ved 90 mg/kg/døgn (inkludert kardiovaskulære og renale abnormiteter, for eksempel ectopia cordis og ektopiske nyrer, samt diafragma- og navlebrokk), i fravær av maternal toksisitet. Den systematiske eksponeringen ved disse nivåene er omtrent tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved den anbefalte kliniske dosen på 2 g/døgn, (se pkt. 4.6).

De hematopoietiske og lymfoide systemene var de primære organene påvirket i toksikologiske studier utført med mykofenolatmofetil i rotte, mus, hund og ape. Disse effektene oppsto ved systemiske eksponeringsnivåer tilsvarende eller mindre enn den kliniske eksponeringen ved den anbefalte dosen på 2 g/døgn. Gastrointestinale effekter ble observert i hund ved systemiske eksponeringsnivåer tilsvarende eller mindre enn den kliniske eksponeringen ved den anbefalte dosen. Gastrointestinale og renale effekter konsekvente med dehydrering ble også observert i ape ved den høyeste dosen (systemiske eksponeringsnivåer tilsvarende eller høyere enn klinisk eksponering). Den prekliniske toksisitetsprofilen for mykofenolatmofetil ser ut til å være konsekvent med bivirkninger observert i kliniske studier av mennesker, som nå gir sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

polysorbat 80
sitronsyre
saltsyre
natriumklorid
natriumhydroksid (til pH-justering).

6.2 Uforlikeligheter

Mykofenolatmofetil Accord skal ikke blandes eller administreres samtidig via samme kateter med andre intravenøse legemidler eller infusjonsblandinger.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, unntatt de nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning: 2år.

Rekonstituering og fortynning:

Etter rekonstituering og fortynning er kjemisk og fysisk stabilitet i bruk for infusjonsvæsken, oppløsning, påvist i 24 timer ved 20 til 30 °C.

Fra et mikrobiologisk ståsted skal legemidlet brukes øyeblikkelig. Hvis det ikke brukes øyeblikkelig, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -betingelser i bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning: Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml type I klart hetteglass med grå butylgummipropp og aluminiumsforsegling. Mykofenolatmofetil Accord leveres i pakninger på enten 4 hetteglass eller 1 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilberedning av infusjonsvæske, oppløsning (6 mg/ml)

Siden Mykofenolatmofetil Accord ikke inneholder et antibakterielt konserveringsmiddel, må rekonstituering og fortynning av legemidlet utføres under aseptiske forhold.

Mykofenolatmofetil Accord må tilberedes i to trinn: Det første trinnet er et rekonstitueringstrinn med intravenøs glukoseinfusjon 50 mg/ml (5 %), og det andre trinnet er et fortynningstrinn med intravenøs glukoseinfusjon 50 mg/ml (5 %). En detaljert beskrivelse av tilberedelsen er angitt nedenfor:

Trinn 1

- a. To hetteglass med Mykofenolatmofetil Accord brukes til å tilberede hver 1 g dose. Rekonstituer innholdet i hvert hetteglass ved å injisere 14 ml intravenøs glukoseinfusjon 50 mg/ml (5 %).
- b. Ryst hetteglasset forsiktig for å løse opp legemidlet, slik at en lysegul oppløsning dannes.
- c. Undersøk oppløsningen for partikler og misfarging før ytterligere fortynning. Kast hetteglasset hvis partikler eller misfarging observeres.

Trinn 2

- a. Fortynn innholdet i de to rekonstituerte hetteglassene (ca. 2 x 15 ml) ytterligere til 140 ml intravenøs glukoseinfusjon 50 mg/ml (5 %). Sluttkonsentrasjonen av oppløsningen er 6 mg/ml mykofenolatmofetil.
- b. Undersøk infusjonsvæsken, oppløsning, for partikler eller misfarging. Kast infusjonsvæsken, oppløsning, hvis partikler eller misfarging observeres.

Hvis infusjonsvæsken, oppløsning, ikke tilberedes rett før administrasjon, må administrasjonen startes innen 24 timer fra rekonstituering og fortynning av legemidlet. Oppbevar oppløsninger ved 15 – 30 °C.

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)

14-10043

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.03.2015
Dato for siste fornyelse: 11.02.2020

10. OPPDATERINGSDATO

16.04.2024