

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycophenolate Mofetil Accord 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Purppuran värinen, kapselin muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä 'AHI', ja toiselle puolelle '500'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mykofenolaattimofetiili on tarkoitettu yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa käytettynä akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille tehdään allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto.

4.2 Annostus ja antotapa

Mykofenolaattimofetiilihoidon aloittaa ja ylläpitohoidon toteuttaa elinsiirtoihin perehtynyt erikoislääkäri.

Annostus

Käyttö munuaisensiirron yhteydessä

Aikuiset: Mykofenolaattimofetiilin anto suun kautta tulee aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositusannos munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 2 g).

Pediatriset potilaat: 2-18-vuotiaat: Mykofenolaattimofetiilin suositusannos on 600 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta annettuna (vuorokausiannos enintään 2 g). Mycophenolate Mofetil Accord 500 mg -tabletteja tulee määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m² annoksella 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos on 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä useammin kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), saattaa annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, reaktion vaikeusaste mukaan luettuna.

Pediatriset potilaat (alle 2-vuotiaat): Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Sen perusteella ei voida antaa annossuosituksia, eikä käyttöä tälle ikäryhmälle sen vuoksi suositella.

Käyttö sydämensiirron yhteydessä

Aikuiset: Mykofenolaattimofetiilin anto suun kautta tulee aloittaa viiden vuorokauden kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannos sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 3 g).

Pediatriset potilaat: Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty sydämensiirto.

Käyttö maksansiirron yhteydessä

Aikuiset: Laskimoon annettavaa mykofenolaattimofetiilia tulee antaa neljänä ensimmäisenä vuorokautena maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava mykofenolaattimofetiilihoito aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannos maksansiirtopotilaille on 1,5 g suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 3 g).

Pediatriset potilaat: Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty maksansiirto.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät: Suositusannos iäkkäille potilaille on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²) elinsiirtopotilailla tulee välttää yli 1 g:n annoksia kaksi kertaa vuorokaudessa annettuina, lukuun ottamatta ajanjaksoa heti leikkauksen jälkeen. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan munuaissirteiden toiminta käynnistyy leikkauksen jälkeen viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vaikea maksan parenkyymisairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa maksan parenkyymisairautta.

Hoito hylkimisjakson aikana

Mykofenolihiappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissirteiden hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen. Annosta ei tarvitse pienentää eikä mykofenolaattimofetiilihoitoa keskeyttää. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen sydänsirteiden hylkimisreaktion yhteydessä. Farmakokinetiikasta maksasirteiden hylkimisreaktion aikana ei ole tietoa.

Pediatriset potilaat

Pediatristen elinsiirtopotilaiden ensimmäisen tai hoitoon reagoimattoman hylkimisreaktion hoidosta ei ole tietoja saatavilla.

Antotapa

Suun kautta

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

Mykofenolaattimofetiiliin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten Mycophenolate Mofetil Accord -tabletteja ei saa murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Mykofenolaattimofetiilia ei saa antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Mykofenolaattimofetiiliin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysoireita (ks. kohta 4.8).

Mykofenolaattimofetiilia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilia saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilihoito ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten syöpien (etenkin ihosyöpien) kehittymisen riski on suurentunut potilailla, jotka saavat eri lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiilistä, koostuvaa immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski liittyy pikemminkin immunosuppression voimakkuuteen ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohjeena ihosyöpärisikin minimoimiseksi on auringonvalolle ja ultraviolettille (UV-säteilylle) altistumisen välttäminen suojaavan vaatepuheen avulla ja käyttämällä ihoa auringolta suojaavia voiteita, joissa on korkea suojakerroin.

Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien mykofenolaattimofetiili, on kohonnut opportunistiinfektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Näihin infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus, progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttamaa maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirus-taudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä ja asianmukaisia kliinisiä toimenpiteitä tulee harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektoita, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. Mykofenolaattimofetiilin vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos mykofenolaattimofetiilihoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu toistuvia infektoita, potilaan seerumin immunoglobuliinipitoisuus pitää määrittää. Jos kliinisesti merkityksellinen hypogammaglobulinemia jatkuu pitkään, on harkittava tarkoituksenmukaisia kliinisiä toimenpiteitä, ottaen huomioon, että mykofenolihapolla on voimakas sytostaattinen vaikutus T- ja B-lymfosyytteihin.

Mykofenolaattimofetiilia yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja.

Mykofenolaattimofetiilihoidon vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen johti joissakin tällaisissa tapauksissa hengitystieoireiden lievenemiseen. Keuhkoputkien laajentuman riski saattaa liittyä hypogammaglobulinemiaan tai olla suora vaikutus keuhkoihin. Yksittäisiä tapauksia on raportoitu myös interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaan kliinistä tutkimusta suositellaan, jos hänelle kehittyy pitkittyviä keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta.

Veri ja immuunijärjestelmä

Mykofenolaattimofetiilihoitoa saavia potilaita on tarkkailtava neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse mykofenolaattimofetiiliin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden tekijöiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvasta tulee mykofenolaattimofetiilihoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana tutkia viikoittain ja toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana kaksi kertaa kuukaudessa sekä sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen vuoden ajan. Jos neutropenia kehittyy (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle $1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$), saattaa mykofenolaattimofetiilihoidon keskeyttäminen tai lopettaminen olla aiheellista.

Puhdasta punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttava mekanismi ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun mykofenolaattimofetiiliannosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajan mykofenolaattimofetiilihoitoa saa muuttaa vain asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hylkimisreaktion riski voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

Mykofenolaattimofetiilihoitoa saavia potilaita tulisi neuvota ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuydindepressioon viittaavasta oireesta.

Potilaille on kerrottava, että mykofenolaattimofetiilihoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia ja että eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkettä määrävien lääkärin on tarkistettava kansalliset influenssarokotussuosituksia.

Maha-suolikanava

Mykofenolaattimofetiilin käyttöön on liittynyt ruoansulatuselimistön häirtäviä vaikutusten, kuten harvoin esiintyvien ruoansulatuskanavan haavaumien, verenvuodon tai perforaatioiden, lisääntymistä.

Mykofenolaattimofetiilia on annettava varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuselimistön sairaus.

Mykofenolaattimofetiili on inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin (IMPDH) estäjä.

Mykofenolaattimofetiilin käyttöä on sen vuoksi vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiiniguaniinifosforibosyyli transferaasin (HGPRT) puutos, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoidon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen valmisteeseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. takrolimuusiin, sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä lääkkeitä (esim. kolestyramiinia, antibiootteja) pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää mykofenolaattimofetiilin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5). Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoidon muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim.

hylkimisreaktion riski, antibioottihoito yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen lisääminen hoitoon tai käytön lopettaminen) on suuri.

Mykofenolaattimofetiilin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska niiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Mykofenolaattimofetiilin ja sirolimuusin yhdistelmähoidon riski-hyötysuhdetta ei ole varmistettu (ks. kohta 4.5).

Erityispopulaatioryhmät

Haittavaikutusten, kuten tiettyjen infektioiden (mukaan lukien kudosisvasiivinen sytomegalovirus-tauti) sekä mahdollisesti maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, riski saattaa olla iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Teratogeeniset vaikutukset

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyys 45 %–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyys 23 %–27 %). Siksi mykofenolaattimofetiili on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteiden hylkimisen estoon ei ole. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa tästä riskistä ja heidän pitää noudattaa kohdassa 4.6 annettuja suosituksia (esim. ehkäisymenetelmät, raskaustestit) ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkärin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset ymmärtävät lapselle koituvan vaurioitumisriskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Vahva kliininen näyttö osoittaa, että mykofenolaattimofetiilin käyttöön raskauden aikana liittyy suuri keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski, joten raskautta on kaikin mahdollisin keinoin vältettävä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen mykofenolaattimofetiilihoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, jotta ehkäisymenetelmän pettämisen ja tahattoman raskauden mahdollisuus minimoidaan.

Ehkäisyä koskevat ohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen mykofenolaatille voidaan välttää, ja antaa potilaalle tärkeitä turvallisuutta koskevia lisätietoja, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaali. Koulutusmateriaalissa korostetaan mykofenolaatin teratogeenisuutta koskevia varoituksia, annetaan neuvoja ehkäisyn käytöstä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeet raskaustestien tarpeesta. Lääkärin pitää kertoa kattavasti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä asianmukaisesti myös miespotilaille teratogeenisuusriskistä ja raskauden ehkäisymenetelmistä.

Muut varotoimet

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä vähintään 6 viikkoon mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 vuorokauden mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, plasman asikloviiripitoisuuksien on havaittu nousevan suuremmiksi kuin asikloviiria yksinään käytettäessä. Muutokset mykofenolihapon fenoliglukuronidin (MPAG) farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (MPAG suurenani 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkitseviä. Koska plasman MPAG:n ja asikloviirin pitoisuudet suurenevat munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen esimuotojen, esim. valasikloviirin, tubulaarisesta erityksestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa kummankin lääkeaineen entistä korkeampiin pitoisuuksiin.

Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI)

Mykofenolihapon vähentyneitä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja alumiiniumhydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin PPI:tä käyttäneitä mykofenolaattimofetiili-potilaita niihin jotka eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteen hylkimis- ja menettämismennopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Tiedot tukivat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin. Kun mykofenolaattimofetiilia annettiin yhdessä magnesium- ja alumiiniumhydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin jos mykofenolaattimofetiilia annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

Enterohepaattiseen uudelleenkiertokulkuun vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit)

Enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska ne saattavat heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

Kolestyramiini

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvojen on havaittu pienentyneen 40 % terveillä tutkimushenkilöillä, joille oli ensin annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa neljän vuorokauden ajan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Kolestyramiini-lääkitystä samanaikaisesti saaville potilaille mykofenolaattimofetiilia on annettava varoen, koska kolestyramiini saattaa heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n (CsA) farmakokinetiikkaan. Jos sitä vastoin samanaikainen siklosporiinihoito lopetetaan, voidaan mykofenolihapon AUC-arvon odottaa suurenevan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua, mikä vähentää mykofenolaattimofetiili- ja siklosporiini A -hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenolihappoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia mykofenolaattimofetiili annoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenolihappoaltistuksen on sitä vastoin syytä olettaa muuttuvan, jos potilas siirtyy siklosporiini A:n käytöstä jonkin sellaisen immunosuppressiivisen lääkevalmisteen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Antibiootit, jotka eliminoivat suolistosta beeta-glukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo

Munuaisensiirtopotilaille on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamisen jälkeen havaittu mykofenolihappopitoisuuden laskevan noin 50 % ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta. Tämä vaikutus yleensä vähenee antibiootin käyttöä jatkettaessa ja loppuu muutaman päivän kuluessa antibiootin käytön päätyttyä. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa mykofenolaattiannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen

toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

Norfloksasiini ja metronidatsoli

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja norfloksasiinia tai metronidatsolia. Kuitenkin yksittäistä mykofenolaattimofetiiliannosta seuraava norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vähensi mykofenolihapon pitoisuutta 30 %.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia

Glukuronidaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. isavukonatsoli, telmisartaani)

Mykofenolihapon glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä mykofenolaattimofetiilin kanssa suositellaan varovaisuutta.

Isavukonatsoli

Isavukonatsolin samanaikaisessa käytössä havaittiin, että altistus mykofenolihapolle ($AUC_{0-\infty}$) suureni 35 %.

Telmisartaani

Telmisartaani ja mykofenolaattimofetiilin samanaikainen käyttö pienensi mykofenolihappopitoisuuksia noin 30 %. Telmisartaani muuttaa mykofenolihapon eliminaatiota tehostamalla PPAR- γ (peroksisomien proliferaattoriaktivoitunut reseptori γ) ilmentymistä, mikä puolestaan tehostaa uridiinidifosfataasiglukuronyylitransferaasin isoformin 1A9 (UGT1A9) ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofiileja verrattiin telmisartaanilääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien mykofenolaattimofetiilia saaneiden potilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

Gansikloviiri

Suun kautta annettun mykofenolaatin ja laskimoon annettun gansikloviirin suositusannoksilla toteutetun kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaattimofetiiliin (ks. kohta 4.2) ja gansikloviirin farmakokinetiikkaan, näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu munuaisten tubulaarisen erityksen mekanismeista) voidaan olettaa johtavan mykofenolihapon fenoliglukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden suurenemiseen. Mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa oleellista muutosta eikä mykofenolaattimofetiiliannosta tarvitse muuttaa. Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja gansikloviiria tai sen esimuotoja, esim. valgansikloviiria, gansikloviirin annossuositukset on huomioitava ja potilaita on seurattava huolellisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

Rifampisiini

Potilailla, jotka eivät käyttäneet myös siklosporiinia, mykofenolaattimofetiilin ja rifampisiinin samanaikainen anto johti 18–70 % pienempään mykofenolihappoaltistukseen (AUC_{0-12h}). Mykofenolihappoaltistuksen seuraamista suositellaan samoin kuin mykofenolaattimofetiiliannosten muuttamista sen mukaisesti, että kliininen teho säilyy rifampisiinia samanaikaisesti annettaessa.

Sevelameeri

Kun mykofenolaattimofetiilia annettiin samanaikaisesti sevelameerin kanssa, mykofenolihapon C_{max} -arvo pieneni 30 % ja $AUC_{(0-12h)}$ -arvo pieneni 25 %, mutta tästä ei aiheutunut kliinisiä seurauksia (esim. siirteen

hylkimistä). On kuitenkin suositeltavaa antaa mykofenolaattimofetiili vähintään yksi tunti ennen sevelameerin antamista tai kolme tuntia sen jälkeen, jotta sevelameerin vaikutus mykofenolihiapon imeytymiseen olisi mahdollisimman pieni. Mykofenolaattimofetiilin ja fosfaattia sitovien lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä ei sevelameeria lukuun ottamatta ole tietoja.

Takrolimuusi

Kun maksansiirtopotilaille aloitettiin mykofenolaattimofetiilin ja takrolimuusin yhdistelmähoito, ei takrolimuusin samanaikainen anto vaikuttanut merkitsevästi mykofenolaattimofetiilin aktiivisen metaboliitin, mykofenolihiapon, AUC-arvoon eikä C_{max} -arvoon. Sen sijaan takrolimuusin AUC-arvo suureni noin 20 %, kun takrolimuusia saaville maksansiirtopotilaille annettiin useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa). Mykofenolaattimofetiili ei kuitenkaan näyttänyt vaikuttavan munuaissiirtopotilaiden takrolimuusipitoisuuteen (ks. kohta 4.4).

Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei saa antaa potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt. Muiden rokotteiden aikaansaama vasta-ainemuodostus saattaa olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Mahdolliset interaktiot

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihiapon glukuronidin AUC-arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihiapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihiapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskautta on vältettävä mykofenolaatin käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. myös kohta 4.3) ennen mykofenolaattimofetiilihoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää.

Raskaus:

Mykofenolaattimofetiili on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Valmisteen tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi hoidon aloittamiseen vaaditaan negatiivinen raskaustestitulostulos.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on hoidon alussa kerrottava tavanomaista suuremmasta keskenmenojen ja synnyntäisten epämuodostumien riskistä ja heille on annettava raskaudenehkäisyä ja perhesuunnittelua koskevaa neuvontaa.

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen mykofenolaattimofetiili hoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai virtsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8-10 päivän välein (elinsiirteiden saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi 8-10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos

potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski:

- Keskenmenoja on raportoitu 45–49 %:lla mykofenolaattimofetiilille altistuneista raskaana olevista naisista verrattuna 12–33 %:n esiintyvyyteen kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia.
- Kirjallisuudesta löytyvien raporttien mukaan epämuodostumia ilmeni 23–27 %:lla elävänä syntyneistä lapsista, jotka olivat altistuneet mykofenolaattimofetiilille kohdussa (verrattuna 2–3 %:iin elävänä syntyneistä lapsista koko väestössä ja noin 4–5 %:iin elävänä syntyneistä lapsista kiinteän elinsiirteen saajilla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia).

Synnynnäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana mykofenolaattimofetiilille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorva)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteis- ja kammioväliseinän aukko
- sormien epämuodostumia (esim. polydaktylia, syndaktylia)
- henkitorven ja ruokatorven epämuodostumia (esim. ruokatorviatresia)
- hermoston epämuodostumia, kuten selkäydintyrä
- munuaisten poikkeavuuksia.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

- mikroftalmia
- synnynnäinen aivokammion suonipunoksen kysta
- *septum pellucidum*in synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Suppeat tiedot osoittavat, että mykofenolihappo erittyy ihmisillä äidinmaitoon. Mykofenolihapon voidaan olettaa aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia imeväisiin. Siksi Mycophenolate Mofetil Accord on vasta-aiheinen imettävillä äideillä (ks. kohta 4.3).

Miehet

Saataavissa oleva suppea kliininen näyttö ei viittaa siihen, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä on altistunut mykofenolaattimofetiilille.

Mykofenolihappo on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihappoa siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihappoa, joka voisi siirtyä naiseen, on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole vaikutusta. Mykofenolaatin on eläinkokeissa osoitettu olevan geenitoksinen pitoisuuksina, jotka ylittävät ihmisen terapeuttisen altistuksen niin vähän, ettei siittiöihin kohdistuvien geenitoksisten vaikutusten riskiä voida täysin sulkea pois.

Seuraavia varotoimia näin ollen suositellaan: seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille tai heidän naiskumppaneille suositellaan luotettavan ehkäisyn käyttöä miespotilaan mykofenolaattimofetiilihoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava miespotilaille, jotka voivat siittää lapsen, lapsen siittämiseen mahdollisesti liittyvistä riskeistä sekä keskusteltava näistä riskeistä heidän kanssaan.

Hedelmällisyys

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg päivässä. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2–3-kertainen verrattuna munuaisensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja vastaavasti 1,3–2-kertainen sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin suun kautta annettu 4,5 mg:n/kg vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia, vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä sydämensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden ajokykyyn

Mykofenolaattimofetiilillä on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mykofenolaattimofetiili voi aiheuttaa uneliaisuutta, sekavuutta, huimausta, vapinaa tai hypotensiota, joten potilaita pitää kehottaa varovaisuuteen autoa ajaessaan tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli ($\leq 52,6\%$), leukopenia ($\leq 45,8\%$), bakteeri-infektiot ($\leq 39,9\%$) ja oksentelu ($\leq 39,1\%$). Myös tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyyden luokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä havaittiin suuria eroja elinsiirtoja koskevien eri käyttöaiheiden välillä, joten esiintyvyys munuais-, maksa- ja sydänsiirteiden saaneilla potilailla mainitaan erikseen.

Tauluko 1. Haittavaikutukset

Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä	Munuaisensiirto	Maksansiirto	Sydämesiirto
	<u>Esiintyvyys</u>	<u>Esiintyvyys</u>	<u>Esiintyvyys</u>
Infektiot			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	<u>Yleinen</u>	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Melko harvinainen</u>
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
Hyvänlaatuinen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosityövä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
Veri ja imukudos			
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluaplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitus			
Asidoosi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Psyykkiset häiriöt			
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hermosto			
Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonია	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen	Yleinen

Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Sydän			
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verisuonisto			
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö			
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ileus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

Immuunijärjestelmä			
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Maksa ja sappi			
Veren alkalisen fosfaatin nousu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos			
Akne	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihashyökkös	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Munuaiset ja virtsatie			
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>de novo</i> - puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maligniteetit

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.4). Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

Infektiot

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteeri-, virus- ja sieni-infektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektoita olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, *Herpes simplex*- ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, joka havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiili-valmistetta, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML).

Veri ja imukudos

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombosytopenia ja pansytopenia, ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Niistä saattaa aiheutua infektoita ja verenvuotoja tai ne saattavat osaltaan edistää näiden ilmaantumista (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosia ja neutropeniaa on raportoitu, joten mykofenolaattimofetiili-hoitoa saavia potilaita kehoitetaan seuraamaan säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Mykofenolaattimofetiili-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aplastista anemiaa ja luuytimen vajaatoimintaa, ja osa tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia (ks. kohta 4.4).

Mykofenolaattimofetiilillä hoidetuilla potilailla on yksittäistapauksissa havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnainen Pelger-Hüet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentynyttä neutrofiilien toimintaa. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsien neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. Mykofenolaattimofetiilia saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti infektion oireeksi.

Ruoansulatuselimistö

Vakavimpia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat haavaumat ja verenvuoto, jotka ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Suun, ruokatorven, mahalaukun, pohjukais-suolen ja suoliston haavaumiin liittyi usein komplisoivana tekijänä verenvuotoa sekä veren oksentamista, meleenaa, gastriitin hemorragisia muotoja ja koliittia, joita raportoitiin kliinisissä pivotaalitutkimuksissa yleisesti. Yleisimpiä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat kuitenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Potilailla, joilla oli mykofenolaattimofetiili-hoitoon liittyvää ripulia, endoskopiautkimus paljasti yksittäisissä tapauksissa suolinukkakatoa (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys

Yliherkkyysoireita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu.

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

Mykofenolaattimofetiilille altistuneilla potilailla on raportoitu keskenmenoja pääasiassa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ks. kohta 4.6.

Synnynnäiset häiriöt

Sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana mykofenolaattimofetiilille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu synnynnäisiä epämuodostumia, ks. kohta 4.6.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia on havaittu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan. Lapsilla ja aikuisilla on raportoitu myös keuhkoputkien laajentumaa.

Immuunijärjestelmä

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilihoitoa yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Pivotaalitukimuksissa raportoitiin hyvin yleisesti turvotusta, mukaan lukien raajojen, kasvojen ja kivespussien turvotusta. Myös luuston ja lihasten kipua, kuten lihassärkyä, sekä niska- ja selkäkipua raportoitiin hyvin yleisesti.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuvattu mykofenolaattimofetiiliin ja mykofenoliin happoon liittyvänä paradoksisena tulehdusta edistävänä reaktiona *de novo* -puriinisynteesin estäjiin liittyvää akuuttia tulehdusoireyhtymää. Sille on tyypillistä kuume, nivelsärky, niveltulehdus, lihaskipu ja kohonneet tulehdusmerkkiaineiden arvot. Kirjallisuuden tapausselostukset osoittivat, että paraneminen on nopeaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2-18-vuotiaita, annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Haittavaikutustyytit ja niiden frekvenssit olivat yleensä samanlaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g mykofenolaattimofetiilia kaksi kertaa päivässä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektioita esiintyi yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla.

Vanhuksset

Vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) saattaa olla lisääntynyt immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski. Vanhuksille, jotka saavat mykofenolaattimofetiilia osana immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektioita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mykofenolaattimofetiilin yliannostuksia on ilmoitettu kliinisissä lääketutkimuksissa sekä myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Monissa näistä tapauksista ei ilmoitettu haittatapahtumia. Niissä yliannostustapauksissa, joissa ilmoitettiin esiintyneen haittatapahtumia, nämä olivat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

Mykofenolaattimofetiilin yliannostuksen odotetaan voivan aiheuttaa immuunijärjestelmän liiallista lamaantumista ja infektiotautiuden lisääntymistä sekä luuydinlamaa (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, mykofenolaattimofetiilin anto on keskeytettävä tai annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei odoteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen fenoliglukuronidia. Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA06

Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä (IMPDH), ja tämän vuoksi se estää guanosiin nukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien proliferaatio on oleellisesti riippuvainen puriinien *de novo* -synteesistä, kun taas muut solutyypit kykenevät käyttämään korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattiset vaikutukset kohdistuvat voimakkaammin lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.

Mykofenolihappo estää IMPDH:ta ja siitä aiheutuvaa lymfosyyttien puutosta, mutta se vaikuttaa myös solujen tarkastuspisteisiin, jotka vastaavat lymfosyyttien metabolisesta ohjelmoinnista. Ihmisen CD4+ T soluja käyttämällä on osoitettu, että mykofenolihappo siirtää lymfosyyteissä transkriptio toiminnon proliferaatiivisesta tilasta metabolian kannalta oleellisiin kataboliaprosesseihin ja eloonjääntiin. Tästä aiheutuu T-soluille anerginen tila, jossa solut eivät enää vastaa niiden spesifiseen antigeeniin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja suuressa määrin. Mykofenolaattimofetiili muuttuu presysteemisen metabolian avulla kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi. Akuutin hylkimishäiriön suppressiossa munuaisensiirron jälkeen mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivisen vaikutuksen on osoitettu korreloivan mykofenolihappopitoisuuden kanssa. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyötyosuus on mykofenolihapon AUC-arvon perusteella keskimäärin 94 % suhteessa laskimoon annettuun annokseen. Ruoka ei vaikuttanut mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen (mykofenolihapon AUC-arvon perusteella), kun munuaisensiirtopotilaiden annostus oli 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa. Mykofenolihapon huippupitoisuus (C_{max} -arvo) kuitenkin pieneni 40 % ruokailun yhteydessä. Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

Jakautuminen

Plasman mykofenolihappopitoisuuden havaitaan tavallisesti suurenevan toissijaisesti enterohepaattisen uudelleenkierron tuloksena noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Samanaikaiseen kolestyramiiniin (4 g kolme kertaa vuorokaudessa) antoon liittyy mykofenolihapon AUC-arvon pieneneminen 40 %, mikä osoittaa, että enterohepaattista uudelleenkiertoa on merkittävässä määrin. Mykofenolihappo sitoutuu kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

Varhaisessa, siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (< 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli noin 30 % pienempi ja C_{max} noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3–6 kuukautta) siirtoleikkauksen jälkeen.

Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiassa glukuronyylitransferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu mykofenolihapon inaktiivinen fenoliglukuronidi (MPAG). *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kiertokulun kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyli-glukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyli-glukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

Eliminaatio

Lääkeaineesta vain lähes olemattoman pieni määrä erittyy virtsaan mykofenolihappona (alle 1 % annoksesta). Suun kautta annettu radioaktiivisesti merkitty mykofenolaattimofetiiliannos on jäljitettävissä täysin: 93 % annetusta annoksesta todettiin virtsasta ja 6 % ulosteesta. Suurin osa annetusta annoksesta (noin 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon fenoliglukuronidina.

Kliinisessä käytössä mitatuilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen fenoliglukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä mykofenolihapon fenoliglukuronidia kuitenkin poistuu, kun sen pitoisuudet plasmassa ovat suuret (yli 100 mikrog/ml). Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa ja pienentävät siten mykofenolihapon AUC-arvoa (ks. kohta 4.9).

Mykofenolihapon jakautuminen riippuu useista kuljettajaproteiineista, kuten orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideistä (OATP) ja monilääkeresistenssiin liittyvästä proteiinista 2 (MRP2). Glukuronidien sappeen erittymiseen liittyviä kuljettajaproteiineja ovat OATP:n isoformit, MRP2 ja rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP). Monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 1 (MDR1) kykenee myös kuljettamaan mykofenolihappoa, mutta sen vaikutus näyttää rajoittuvan imeytymisprosessiin. Mykofenolihapolla ja sen metaboliiteilla on munuaisissa voimakkaita yhteisvaikutuksia munuaisten orgaanisten anionien kuljettajien kanssa.

Enterohepaattinen uudelleenkierto häiritsee mykofenolihapon jakautumisparametrien tarkkaa määrittämistä; vain laskennalliset arvot voidaan ilmoittaa. Likimääräiset puhdistuma-arvot ovat terveillä vapaaehtoisilla 10,6 l/h ja autoimmuunisairautta sairastavilla potilailla 8,27 l/h, ja puoliintumisajan havaittiin olleen 17 h. Elinsiirtopotilailla keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat suuremmat (vaihteluväli 11,9–34,9 l/h) ja puoliintumisajan keskimääräiset arvot olivat lyhyemmät (5–11 h); erot munuaisen-, maksan- ja sydämensiirtopotilaiden välillä olivat pienet. Nämä eliminaation parametrit vaihtelevat yksittäisillä potilailla muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä annettavan samanaikaisen hoidon, elinsiirron jälkeen kuluneen ajan, plasman albumiinipitoisuuden ja munuaisten toiminnan perusteella. Nämä tekijät selittävät, miksi mykofenolihapon ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on havaittu pienentynyt altistus (ks. kohta 4.5) ja miksi pitoisuus plasmassa usein suurenee ajan mittaan verrattuna heti elinsiirron jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin.

Erityispopulasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kerta-annostutkimuksessa (6 tutkimushenkilöä/ryhmä) mykofenolihapon keskimääräinen AUC-arvo oli plasmassa 28–75 % suurempi vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²) kuin normaaleilla terveillä tutkimushenkilöillä tai lievempää munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla tutkimushenkilöillä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräinen AUC-arvo oli kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin normaaleilla terveillä tutkimushenkilöillä tai lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla, mikä on yhdenmukaista sen kanssa, mitä tiedetään mykofenolihapon fenoliglukuronidin munuaiseliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa antoa vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista sydämen- tai maksansiirtopotilaista ei ole tietoja saatavina.

Munuaissiirteen toiminnan viivästyminen

Jos potilaan munuaissiirteen toiminta on siirtoleikkauksen jälkeen alkanut viiveellä, mykofenolihapon keskimääräiset AUC_{0-12h}-arvot olivat verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräiset AUC_{0-12h}-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa suuremmat kuin potilailla, joilla siirteen toiminta ei viivästynyt. Sekä plasmassa vapaana aineena esiintyvän MPA:n osuus että sen pitoisuus saattavat ohimenevästi suurentua potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Maksan parenkymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon tutkituilla alkoholimaksakirroosipotilailla. Maksasairauden vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse maksataudista. Vaikutus voi kuitenkin olla erilainen, jos maksataudin vallitsevana oireena ovat sappiteiden vauriot, kuten primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä parametreja tutkittiin 49 (iältään 2–18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille oli tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa sekä heti munuaisensiirron jälkeen että myöhemmin. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samankaltaisia kaikissa ikäryhmissä sekä heti munuaisensiirron jälkeen että myöhemmin.

Iäkkäät

Mykofenolaattimofetiilin ja sen metaboliittien farmakokinetiikan ei todettu muuttuneen vanhuksilla (≥ 65vuotiaalla) nuorempiin elinsiirtopotilaisiin verrattuna.

Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat

Mykofenolaattimofetiilin (1 g kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, jotka sisälsivät etinyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonogestreeliä (0,05–0,20 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeeniä (0,05–0,10 mg), samanaikaisen annon vaikutusta tutkittiin kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan 18 naisella, joilla ei ollut siirrettä (ja jotka eivät käyttäneet muita immunosuppressiivisia lääkkeitä). Tutkimus osoitti, ettei mykofenolaattimofetiilillä ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja progesteronin pitoisuudet

seerumissa eivät muuttuneet merkitsevästi. Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mykofenolaattimofetiili ei koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suurin annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) verrattuna munuaisensiirtopotilaan altistukseen suositellulla 2 g/vrk:n hoitoannoksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) verrattuna sydämensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla hoitoannoksella 3 g vuorokaudessa.

Kaksi geenitoksisuuskoetta (hiiren lymfoomakoe *in vitro* ja hiiren luuytimen mikrotumakoe *in vivo*) osoitti mykofenolaattimofetiilin voivan aiheuttaa poikkeavuuksia kromosomeihin. Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muissa geenimutaatioiden havaitsemiseksi tehdyissä kokeissa *in vitro* ei havaittu geenitoksista vaikutusta.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa havaittiin sikiöiden resorptiota ja epämuodostumia, kun rottien annos oli 6 mg/kg/vrk ja kaniinien 90 mg/kg/vrk. Rottasikiöiden epämuodostumia olivat mm. silmien ja alaleuan puuttuminen ja vesipää, ja kaniinisikiöiden epämuodostumia olivat mm. verenkierroelinten ja munuaisten poikkeavuudet, kuten sydämen sijainti rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijainti sekä pallea- ja napatyrä. Emoihin ei kohdistunut toksisuutta. Näillä annostuksilla systeeminen altistus oli enintään noin puolet munuaisensiirtopotilaille suositellulla hoitoannoksella 2 g/vrk ja noin 0,3-kertainen verrattuna sydämensiirtopotilaiden suositellulla hoitoannoksella 3 g/vrk syntyvästä kliinisestä altistuksesta. Ks. kohta 4.6.

Rotalla, hiirellä, koiralla ja apinalla tehdyissä toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin vaikuttavan ensisijaisesti verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Näitä vaikutuksia ilmeni, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus munuaisensiirtopotilaiden suositellulla 2 g:n vuorokausiannostuksella. Koiralla havaittiin ruoansulatuselimistöön kohdistuvia vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin suositelluilla annoksilla syntyvä kliininen altistus. Apinalla havaittiin suurimmalla annoksella (systeeminen altistus sama tai suurempi kuin kliininen altistus) kehittyvän ruoansulatuselimistöön ja munuaisiin kohdistuvia, elimistön kuivumisen kanssa yhdenmukaisia, vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin ei-kliininen toksisuusprofiili vaikuttaa olevan yhdenmukainen ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittatapahtumien kanssa. Kliinisistä tutkimuksista saadaankin nyt ihmispotilaille merkityksellisempää turvallisuustietoa (ks. kohta 4.8).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mycophenolate Mofetil Accord 500 mg tabletit:

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni (K-90)

Hydroksipropyyliselluloosa

Puhdistettu talkki

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste:

Hypromelloosi 6 cps

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

Indigokarmiini-alumiinilakka (E132)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)
Puhdistettu talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä lämpimolevyt ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Mycophenolate Mofetil Accord -valmiste on saatavana 50, 150 ja 250 tabletin lämpimolevyissä.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Mycophenolate Mofetil Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu valkoisiin, lämpikuultamattomasta PVC/PVdC-alumiinista valmistettuihin lämpimolevyihin, jotka ovat pahvikotelossa. Pakkaus sisältää pakkauselosteen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön valmiste tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23181

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18. tammikuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mycophenolate mofetil Accord 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Lilafärgade, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med 'AHI' på den ena sidan, och '500' på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot akut transplantatavstötning efter allogen njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Mycophenolate mofetil Accord bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Dosering

Njurtransplantation:

Vuxna: Den orala dosen Mycophenolate mofetil Accord bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn).

Pediatrik population från 2 till 18 år: Den rekommenderade dosen Mycophenolate mofetil Accord är 600 mg/m² givet peroralt två gånger dagligen (maximalt 2 g per dygn). Mycophenolate mofetil Accord bör endast förskrivas till patienter med en kroppsytta på minst 1,5 m², vid en dos om 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkningen.

Pediatrik population (< 2 år): Data beträffande säkerhet och effekt på barn under 2 år är begränsade. Dessa är otillräckliga för att kunna ge dosrekommendationer och därför rekommenderas inte användning i denna åldersgrupp.

Hjärttransplantation:

Vuxna: Den orala dosen av Mycophenolate mofetil Accord bör initieras inom 5 dygn efter transplantation. Den rekommenderade dosen vid hjärttransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population: Data saknas för hjärttransplanterade barn.

Levertransplantation:

Vuxna: IV Mycophenolate mofetil Accord bör administreras under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt Mycophenolate mofetil Accord så snart det kan tolereras. Den rekommenderade orala dosen vid levertransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population: Data saknas för levertransplanterade barn.

Särskilda patientgrupper:

Äldre: Den rekommenderade dosen om 1 g två gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g två gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation är lämplig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion: Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet < 25 ml/min/1,73 m²) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör dessutom övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kraftigt nedsatt leverfunktion: Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom. Det finns inga data avseende hjärttransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom.

Behandling vid transplantatavstötning: Mykofenolsyra (MPA) är den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil. Vid njurtransplantatavstötning ändras inte farmakokinetiken för MPA; dosreduktion eller avbrytande av mykofenolatmofetilbehandlingen behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen av Mycophenolate mofetil Accord efter hjärttransplantatavstötning. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

Pediatrik population: Inga data finns tillgängliga för behandling av första eller refraktär avstötning hos pediatrika transplanterade patienter.

Administreringssätt

Oral administrering

Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet
Eftersom mykofenolatmofetil har visat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör Mycophenolate Mofetil Accord tabletter inte krossas.

4.3 Kontraindikationer

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

Mycophenolate mofetil Accord ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Behandling med Mycophenolate mofetil Accord ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.6).

Mycophenolate mofetil Accord ska inte användas under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).

Mycophenolate mofetil Accord ska inte ges till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel. Som allmänt råd bör patienter, för att minska risken för hudcancer, utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, som mykofenolatmofetil, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakterier, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner omfattar latent viral reaktivering exempelvis hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus-associerad nefropati och JC-virus-associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel.

Dessa infektioner har ofta ett samband med en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsuppressiva patienter med försämrad njurfunktion eller neurologiska symtom. Mykofenolsyra har en cytostatisk effekt på B- och T-lymfocyter och därför kan ökad allvarlighetsgrad av covid-19 förekomma och lämpliga kliniska åtgärder bör övervägas.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som får Mycophenolate mofetil Accord i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I några fall ledde byte från Mycophenolate mofetil Accord till ett annat immunsuppressivt läkemedel till att IgG-värdena i serum återgick till normala värden. Immunglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med Mycophenolate mofetil Accord och utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolatsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått Mycophenolate mofetil Accord i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I några fall resulterade byte från Mycophenolate mofetil Accord till ett annat immunsuppressivt läkemedel till att de respiratoriska symtomen förbättrades. Risken för bronkiektasi kan kopplas samman med hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det finns även isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående lungsymtom, t.ex. hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med mykofenolatmofetil bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan

sättas i samband med mykofenolatmofetil som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar mykofenolatmofetil bör kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om neutropeni utvecklas (antalet neutrofila $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) så är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med behandlingen.

Fall av ren erythrocytplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om mykofenolatmofetil-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplanterat ska förändringar i mykofenolatmofetil-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som får Mycophenolate mofetil Accord ska instrueras att omedelbart rapportera alla tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssvikt.

Patienter ska informeras om att under behandling med mykofenolatmofetil kan vaccinationer vara mindre effektiva och att levande försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5). Influensavaccinering kan vara av värde. Förskrivare hänvisas till nationella riktlinjer för influensavaccinering.

Magtarmkanalen

Mykofenolatmofetil har satts i samband med ökad frekvens av störningar i mag-tarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation. Mykofenolatmofetil bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig gastrointestinal sjukdom.

Mykofenolatmofetil är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Läkemedlet bör därför undvikas hos patienter med sällan förekommande ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhan och Kelley-Seegmiller-syndrom.

Interaktioner

Försiktighet bör iaktas vid byte av kombinationsbehandling från behandlingar som innehåller immunsuppressiva läkemedel som påverkar MPA:s enterohepatiska kretslopp, t.ex. ciklosporin, till andra som saknar denna effekt, t.ex. takrolimus sirolimus, belatacept eller vice versa eftersom detta kan resultera i förändringar av MPA-exponeringen. Läkemedel som påverkar MPA:s enterohepatiska cykel (t.ex. kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken att både plasmanivåerna och effekten av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.5) minskar.

Terapeutisk läkemedelsövervakning av MPA kan vara lämpligt vid byte av kombinationsbehandling (t.ex. från ciklosporin till takrolimus eller vice versa) eller för att säkerställa adekvat immunsuppression hos patienter med hög immunologisk risk (t.ex. risk för avstötning, behandling med antibiotika, tillägg eller borttag av ett interagerande läkemedel).

Mycophenolate mofetil Accord bör inte ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

Risk/nytta-värdering av mykofenolatmofetil i kombination med sirolimus har inte fastställts (se avsnitt 4.5).

Särskilda populationer

Äldre patienter kan löpa ökad risk för biverkningar, t.ex. vissa infektioner (inklusive vävnadsinvasiv cytomegalusvirus-infektion) och eventuellt gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre personer (se avsnitt 4.8).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Missfall (frekvens på 45 % till 49 %) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23 % till 27 %) har rapporterats efter exponering för MMF under graviditet. Därför är Mycophenolate mofetil kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga patienter måste göras medvetna om riskerna och följa rekommendationerna som anges i avsnitt 4.6 (t.ex. preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med Mycophenolate mofetil Accord. Läkare ska säkerställa att kvinnor som tar mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera läkare om det finns risk för graviditet.

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

På grund av robusta kliniska bevis som visar på en hög risk för missfall och medfödda missbildningar när mykofenolatmofetil används vid graviditet ska alla åtgärder vidtas för att undvika graviditet under behandling. Därför måste fertila kvinnor använda minst en tillförlitlig form av preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan Mycophenolate mofetil Accord-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra för att minska risken för misslyckad preventivmedelsanvändning och oavsiktlig graviditet.

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att lämna ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen påbörjas samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor och, om tillämpligt, till manliga patienter.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter får inte lämna blod under behandlingen och under minst 6 veckor efter att behandlingen med mykofenolat upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter att behandlingen med mykofenolat upphört.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir

Högre plasmakoncentrationer av aciklovir sågs när mykofenolatmofetil gavs tillsammans med aciklovir jämfört med när aciklovir administrerades separat. Förändringarna i farmakokinetiken för MPAG (fenolglukuroniden av MPA) var minimala (MPAG ökade med 8%) och anses inte vara av klinisk betydelse. Eftersom plasmakoncentrationerna av MPAG ökar vid nedsatt njurfunktion, på samma vis som för aciklovir, finns en risk att mykofenolatmofetil och aciklovir, eller dess prodrugs såsom valaciklovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

Antacida och protonpumphämmare (PPI)

Minskad exponering för MPA har observerats när antacida, såsom magnesium och aluminiumhydroxider, och PPI, inklusive lansoprazol och pantoprazol, administrerades med mykofenolatmofetil. Vid jämförelse av andelen transplantatavstötningar eller andelen transplantatförluster hos patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och som tog PPI jämfört med patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och

som inte tog PPI, kunde ingen signifikant skillnad ses. Dessa data stöder extrapolering av detta fynd till alla antacida eftersom minskningen i exponering när mykofenolatmofetil administrerades tillsammans med magnesium och aluminiumhydroxider är betydligt mindre än när mykofenolatmofetil administrerades tillsammans med PPI.

Läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation (t.ex. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

Försiktighet bör iakttagas med läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation på grund av risken för en minskad effekt av mykofenolatmofetil.

Kolestyramin

Efter administrering av en engångsdos 1,5 g mykofenolatmofetil till friska försökspersoner förbehandlade med 4 g kolestyramin tre gånger dagligen under 4 dagar skedde en 40 %-ig reduktion av AUC-värdena för MPA (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Försiktighet bör iakttagas under samtidig behandling på grund av risken för en minskad effekt av mykofenolatmofetil.

Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkas inte av mykofenolatmofetil. Om däremot ciklosporin-behandling avbryts vid samtidig behandling med mykofenolatmofetil, bör en 30%-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA påverkar MPA:s enteropatiska kretslopp som leder till minskad MPA-exponering med 30-50 % hos njurtransplanterade patienter behandlade med Mycophenolate mofetil Accord och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser av Mycophenolate mofetil Accord (se avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte påverkar MPA:s enterohepatiska kretslopp.

Antibiotika som eliminerar β -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t.ex. aminoglykosider, cefalosporin, fluorokinolon och penicillinklasser av antibiotika) kan interferera med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation och därför leda till reducerad systemisk exponering för MPA. Information om följande antibiotika är tillgänglig:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra

Reduktioner i predos (dalvärde) MPA-koncentrationer på cirka 50 % har rapporterats hos mottagare av njurtransplantat under dagarna direkt efter att behandling med oralt ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra inlemts. Denna effekt tenderar att minska vid fortsatt användning av antibiotika och upphöra inom några dagar efter att antibiotikabehandlingen avslutas. Förändringarna i predosnivån representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring i mykofenolatmofetil-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort efter antibiotikabehandling.

Norfloxacin och metronidazol

Ingen signifikant interaktion observerades när mykofenolatmofetil administrerades samtidigt med norfloxacin eller metronidazol var för sig till friska försökspersoner. När däremot norfloxacin och metronidazol kombinerades minskade exponeringen av MPA med cirka 30 % efter en singeldos med mykofenolatmofetil.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

Läkemedel som påverkar glukuronidering (t.ex. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av läkemedel som påverkar glukuronidering av MPA kan ändra exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med mykofenolatmofetil.

Isavukonazol

En ökning av MPA-exponering ($AUC_{0-\infty}$) med 35 % observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig administrering av telmisartan och Mycophenolate mofetil Accord ledde till cirka 30 % minskning av MPA-koncentrationer. Telmisartan ändrar elimineringen av MPA genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma), som i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för uridindifosfat glukuronyltransferasiform 1A9 (UGT1A9). Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlas med Mycophenolate mofetil Accord med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Ganciklovir

Baserat på resultat av en enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolat och IV ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.2) och ganciklovir är det att förmoda att samtidig tillförsel av dessa substanser (som båda utsöndras via renal tubulär sekretion) kan resultera i förhöjning av MPAG- och ganciklovirkoncentrationerna. Någon påtaglig förändring av farmakokinetiken för MPA förväntas inte och justering av mykofenolatmofetil dosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av mykofenolatmofetil och ganciklovir, eller dess prodrugs såsom valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

Orala preventivmedel

Farmakokinetiken och farmakodynamiken för orala preventivmedel påverkades inte till en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 5.2).

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av mykofenolatmofetil och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA ($AUC_{0-12\text{ tim}}$) med 18% till 70%. Det rekommenderas att koncentrationsnivåerna för MPA kontrolleras och att mykofenolatmofetil-dosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt när rifampicin administreras samtidigt.

Sevelamer

Vid samtidig administrering av mykofenolatmofetil och sevelamer noterades en minskning av C_{\max} med 30% och $AUC_{0-12\text{ h}}$ med 25% för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs. transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att mykofenolatmofetil administreras minst en timme före eller tre timmar efter intag av sevelamer för att minimera effekten på absorptionen av MPA. Det finns inga data för mykofenolatmofetil med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på mykofenolatmofetil och takrolimus påverkades inte AUC och C_{\max} av MPA, den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20%-ig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av mykofenolatmofetil (1,5 g två gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4).

Levande vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunsvär. Antikroppssvaret på andra vacciner kan försvagas (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner

Samtidig administrering av probenecid och mykofenolatmofetil till apor ökade AUC för MPAG trefaldigt. Andra substanser som är kända för att utsöndras tubulärt via njurarna kan således konkurrera med MPAG och på så sätt kan plasmakoncentrationerna av MPAG eller den andra substansen öka.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Graviditet under tiden mykofenolat används måste undvikas. Därför måste fertila kvinnor använda minst en form av tillförlitligt preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan Mycophenolate mofetil Accord-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra.

Graviditet

Mycophenolate mofetil Accord är kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnliga patienter måste göras medvetna om den ökade risken för missfall och medfödda missbildningar i början av behandlingen och måste få råd om hur graviditet förebyggs och planeras.

Innan behandling med Mycophenolate mofetil Accord startar ska fertila kvinnor ha två negativa graviditetstest på serum eller urin med en känslighet på 25 mIU/ml för att utesluta att fostret oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Det rekommenderas att det andra testet ska göras 8–10 dagar efter det första testet. Vid transplantation från en avliden donator, om det inte är möjligt att genomföra två tester med 8–10 dagars mellanrum innan behandlingen startar (på grund av tidpunkten för tillgång av transplantatorgan), måste ett graviditetstest göras direkt innan behandlingen startar och ett ytterligare test 8–10 dagar senare. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t.ex. om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten från alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter skall rådas att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med en ökad risk för missfall och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet.

- Missfall har rapporterats hos 45-49 % av gravida kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil, jämfört med en rapporterad frekvens på mellan 12 och 33 % hos organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva läkemedel än mykofenolatmofetil.
- Baserat på litteraturrapporter förekom missbildningar hos 23 till 27 % av levande födda barn till kvinnor exponerade för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3 % av levande födda barn hos den totala populationen och cirka 4 till 5 % av levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva läkemedel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar har observerats efter godkännandet för försäljning hos barn till patienter som exponerats för Mycophenolate mofetil Accord i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditet. Följande missbildningar var de vanligaste rapporterade:

- Öronmissbildningar (t.ex. att ytterörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången (mellanörat);
- Ansiktsmissbildningar som kluven läpp, gomspalt, mikrognati och orbital hypertelorism
- Ögonmissbildningar (t.ex. kolobom)
- Kongenital hjärtsjukdom såsom förmaks- och kammarseptumdefekter;
- Missbildningar av fingrarna (t.ex. polydaktyli, syndaktyli)
- Trakeoesofageala missbildningar (t.ex. esofageal atresi)
- Missbildningar i nervsystemet t.ex. spina bifida

- Njurmissbildningar

Dessutom finns enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi
- Medfödd choroid plexuscysta
- Agenes av septum pellucidum
- Agenes av olfaktoriska nerver

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Begränsade data visar att mykofenolsyra utsöndras i bröstmjölk hos människor. På grund av risken för att mykofenolsyra kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är Mycophenolate mofetil Accord kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

Män

De begränsade kliniska data som finns tillgängliga tyder inte på en ökad risk för missbildning eller missfall efter att fadern exponerats för mykofenolatmofetil.

Mykofenolsyra (MPA) är en stark teratogen. Det är inte känt om MPA finns i sädesvätska. Beräkningar baserade på djurdata visar att den maximala mängden MPA som möjligen skulle kunna överföras till kvinnan är så liten att det är osannolikt att det har någon effekt. Mykofenolat har visats vara genotoxiskt i djurstudier vid koncentrationer som endast med liten marginal överskrider den terapeutiska exponeringen för människa så risken för genotoxiska effekter på spermier kan inte helt uteslutas.

Därför rekommenderas följande försiktighetsåtgärder: sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel under tiden den manliga patienten behandlas och i minst 90 dagar efter att mykofenolatmofetil avslutats. Fertila manliga patienter ska göras medvetna om och diskutera de potentiella riskerna med att bli far med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid orala doser upp till 20 mg/kg/dag. Systemexponeringen vid denna dos representerar 2 – 3 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag hos njurtransplanterade patienter och 1,3 – 2 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 3 g/dag hos hjärttransplanterade patienter. I en fertilitets- och reproduktionsstudie på honråttor orsakade orala doser på 4,5 mg/kg/dag missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) hos första generationen avkomma i frånvaro av maternell toxicitet. Systemexponeringen vid denna dos var cirka 0,5 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag till njurtransplanterade patienter och cirka 0,3 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen på 3 g/dag till hjärttransplanterade patienter. Inga effekter på fertilitet eller reproduktiva parametrar var uppenbara hos mödrarna eller i nästa generation.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mykofenolatmofetil har måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mykofenolatmofetil kan orsaka somnolens, förvirring, yrsel, skakningar och hypotension och därför bör patienter rådas till att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Diarré (upp till 52,6%), leukopeni (upp till 45,8%), bakterieinfektioner (upp till 39,9%) och kräkningar (upp till 39,1%) var bland de vanligaste och/eller allvarligaste biverkningarna som associerades med

administrering av mykofenolatmofetil i kombination med ciklosporin och kortikosteroider. Det finns också belägg för en ökad frekvens av vissa typer av infektioner (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen är listade i tabell 1, enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) tillsammans med frekvenserna. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). På grund av de stora skillnaderna i frekvens som observerades vid vissa biverkningar över de olika transplantationsindikationerna, presenteras frekvensen separat för njur-, lever och hjärttransplanterade patienter.

Tabell 1 Biverkningar

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

Hjärtat			
Takykardi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl			
Hypertension	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypotension	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lymfocele	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ventrombos	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Vasodilatation	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hosta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Utgjutning i lungsäcken	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lungfibros	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen			
Utspänd buk	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Buksmärt	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kolit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Minskad aptit	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspepsi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Esofagit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Rapning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Flatulens	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gastrit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Magsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gingival hyperplasi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ileus	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Munsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Stomatit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Kräkning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Immunsystemet			
Överkänslighet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypogamma-globulinemi	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar			
Ökade alkaliska fosfataser i blodet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ökat laktatdehydrogenas i blodet	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket vanliga
Ökade leverenzymmer	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hepatit	Vanliga	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gulsot	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hud och subkutan vävnad			
Akne	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Alopeci	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hudutslag	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga

Hudhypertrofi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Artralgi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskelsvaghet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Njurar och urinvägar			
Förhöjt blodkreatinin	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjd blodurea	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hematuri	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
Nedsatt njurfunktion	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Asteni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Frossa	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ödem	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Bräck	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Sjukdomskänsla	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Smärta	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Feber	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4). Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter visade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

Infektioner

Alla patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel löper en ökad risk för bakteriella infektioner, virus- och svampinfektioner (vissa med dödligt förlopp), inklusive de som orsakas av opportunistiska patogener och latent virusreakivering. Risken ökar med total immunsuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De allvarligaste infektionerna var sepsis, peritonit, meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. De vanligaste opportunistiska infektionerna hos patienter som erhållit mykofenolatmofetil (2 g eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, CMV viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil.

Blodet och lymfsystemet

Cytopenier, inklusive leukopeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil och kan leda till eller bidra till att infektioner och blödningar uppkommer (se avsnitt 4.4). Agranulocytos och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmargssvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil, i några fall med dödligt förlopp.

Fall av ren erythrocytplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil. Dessa förändringar är inte förknippade med

försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en ”vänsterförskjutning” (”left shift”) i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får mykofenolatmofetil.

Magtarmkanalen

De allvarligaste gastrointestina biverkningarna var magsår och blödning vilka är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil. Sår i mun och esofagus, magsår, duodenalsår och intestinala sår som ofta kompliceras med blödning liksom blodig kräkning, blodig avföring och blödande former av gastrit och kolit rapporterades ofta i de pivotala kliniska prövningarna. De vanligaste gastrointestina biverkningarna var dock diarré, illamående och kräkning. Endoskopisk undersökning av patienter med mykofenolatmofetil -relaterad diarré har i enstaka fall visats vara villi intestinales atrofi (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden

Fall av spontan abort har rapporterats hos patienter som exponerats för mykofenolatmofetil, framförallt under den första trimestern, se avsnitt 4.6.

Medfödda störningar

Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som exponerats för mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och lungfibros hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna.

Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Ödem, inklusive perifert ödem, ansiktsödem och skrotumödem, rapporterades mycket ofta i de pivotala prövningarna. Muskuloskeletal smärta såsom myalgi och smärta i nacke och rygg rapporterades också mycket ofta.

Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare har beskrivits av erfarenheter efter att produkten introducerades på marknaden som en paradoxal proinflammatorisks reaktion associerad till behandling med mykofenolat mofetil och mykofenolsyra som karakteriseras av feber, artralgi, artrit, muskelsmärta och förhöjda inflammatoriska markörer. Fallrapporter visade en snabb förbättring efter att läkemedlet sattes ut.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Typ och frekvens av biverkningar i en klinisk prövning, på 92 patienter i åldrarna 2 till 18 år som givits mykofenolatmofetil 600 mg/m² peroralt 2 gånger dagligen liknade de som observerats hos vuxna patienter som givits 1 g mykofenolatmofetil 2 gånger dagligen. Emellertid var följande behandlingsrelaterade biverkningar mer frekventa hos pediatrika patienter, speciellt hos barn under 6 år, i jämförelse med vuxna: diarré, sepsis, leukopeni, anemi och infektion.

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) kan i allmänhet löpa en större risk att få biverkningar av immunosuppressiv behandling. Äldre patienter kan ha större risk att få vissa infektioner (inkluderande vävnadsinvasiv

cytomegalovirus-infektion) och då möjligen ökad risk för gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter, när mykofenolatmofetil utgör del av immunsupprimerande kombinationsterapin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil.

Det förmodas att en överdosering av mykofenolatmofetil möjligen kan resultera i en för stark suppression av immunsystemet och att känsligheten för infektioner samt benmärgssuppression ökar (se avsnitt 4.4). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med mykofenolatmofetil avbrytas eller dosen sänkas (se avsnitt 4.4).

Hemodialys kan ej förväntas avlägsna MPA eller MPAG i kliniskt signifikanta mängder. Gallsyrebindande medel, såsom kolestyramin kan avlägsna MPA genom att minska den enterohepatiska recirkulationen av läkemedlet (se avsnitt 5.2).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel ATC-kod L04AA06.

Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylester av MPA. MPA är en selektiv, icke-kompetitiv reversibel hämmare av inosin-monofosfat-dehydrogenas (IMPDH) och hämmar därför nysyntesen av guanosin-nukleotid utan att införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är starkt beroende av den primära syntesvägen av puriner, har MPA en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

I tillägg till dess hämning av IMPDH och den resulterande förlusten av lymfocyter påverkar MPA också cellulära ”checkpoints” som är ansvariga för den metabola programmeringen av lymfocyter. Det har visats, med användande av humana CD4+ T-celler, att MPA skiftar transkriptionella aktiviteter i lymfocyter från ett proliferativt tillstånd till katabola processer som är relevanta för metabolism och överlevnad och som leder till ett anergiskt tillstånd av T-celler varigenom cellerna blir okänsliga mot dess specifika antigen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliseras mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan

mykofenolatmofetils immunsupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförelse, baserat på MPA AUC, är 94% räknat i förhållande till IV mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g två gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. MPA C_{max} minskade dock med 40% vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan inte uppmätas i plasma efter peroral administrering.

Distribution

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

Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är 97% av MPA bundet till plasma-albumin.

Under den tidiga post-transplantationsperioden (<40 dagar efter transplantationen) var hos njur-, hjärt- och levertransplanterade patienter medelvärdena på AUC och C_{max} för MPA ungefär 30% respektive 40% lägre jämfört med under den senare post-transplantationsperioden (3 - 6 månader efter transplantationen).

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenolglukuroniden av MPA (MPAG). *In vivo* återomvandlas MPAG till fritt MPA via det enterohepatiska kretsloppet. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) bildas också. AcMPAG är farmakologiskt aktiv och tros vara ansvarig för vissa MMF:s biverkningar (diarré, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (<1% av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil ledde till att hela den administrerade dosen återfanns, varav 93% i urin och 6% i feces. Större delen (ca 87%) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

Vid terapeutiska koncentrationer försvinner inte MPA och MPAG vid hemodialys. Vid höga plasmakoncentrationer av MPAG (>100 µg/ml) försvinner däremot små mängder av MPAG. Genom att interferera med enterohepatisk recirkulation av läkemedlet minskar gallsyrabindare såsom kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

Dispositionen för MPA är beroende på flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och multiresistensassocierat protein 2 (MRP2) är inblandade i dispositionen av MPA.

OATP-isoformer, MRP2 och bröstcancerresistent protein (BCRP) är transportörer förknippade med glukoronidernas biliära utsöndring. Multiresistensassocierat protein 1 (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsat till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala organiska anjontransportörer.

Enterohepatisk recirkulation stör korrekt bestämning av MPAs dispositionsparametrar, endast skenbara värden kan indikeras. Hos friska frivilliga och patienter med autoimmuna sjukdomar observerades ungefärliga värden för clearance på 10,6 l/tim respektive 8,27 l/tim och värden för halveringstid på 17 timmar observerades. Hos transplanterade patienter var medelvärden för clearance högre (intervall 11,9-34,9 l/tim) och medelvärden för halveringstid var kortare (5-11 timmar) med liten skillnad mellan njur-, lever- eller hjärttransplanterade patienter. Hos individuella patienter varierade dessa elimineringsparametrar baserat på typ av samtidig behandling med andra immunsuppressiva medel, tid efter transplantation, koncentration av plasmaalbumin och njurfunktion. Dessa faktorer förklarar varför minskad exponering ses när mykofenolatmofetil administreras tillsammans med ciklosporin (se avsnitt 4.5) och varför plasmakoncentrationerna tenderar att öka över tid jämfört med vad som observeras direkt efter transplantationen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner/grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration <25 ml/min/1,73 m²) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28-75% högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 3-6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av MPA AUC_(0-12 tim) som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan MPAG AUC_(0-12 tim) var 2-3 gånger högre i den förstnämnda gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av mykofenolatmofetil verkar inte vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades inte MPA-glukuronideringsförmågan nämnvärt av parenkymal leversjukdom. Leversjukdomens effekt på denna process beror förmodligen på själva sjukdomstillståndet. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallcirros, kan emellertid ge en annan effekt.

Pediatrik population

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos 49 pediatrika patienter (ålder 2 till 18 år) som efter njurtransplantation givits 600 mg/m² mykofenolatmofetil peroralt två gånger dagligen. Denna dos åstadkom MPA AUC-värden som överensstämde med de som setts hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit mykofenolatmofetil i doser om 1 g två gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden. MPA AUC-värdena i de olika åldersgrupperna var desamma i den tidiga och senare perioden efter transplantationen.

Äldre

Farmakokinetiken för mykofenolatmofetil och dess metaboliter har inte visat sig förändras hos äldre patienter (≥ 65 år) jämfört med yngre transplanterade patienter.

Patienter som tar orala preventivmedel

En studie på samtidig behandling med mykofenolatmofetil (1 g två gånger dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg till 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg till 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av mykofenolatmofetil på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte i en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i carcinogenicitetsstudier på djur gav en 2-3 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3-2 gånger högre systemexponering (AUC eller C_{max}) jämfört med den hos hjärttransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (3 g/dygn).

Två genotoxiska tester (*in vitro* muslymfomtest och *in vivo* mikrokärntest med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till

den farmakodynamiska verkningsmekanismen, dvs hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro* test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocefalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bräck i diafragma och navel) utan att substansen var toxisk för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) hos njurtransplanterade patienter och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (3 g/dygn) hos hjärttransplanterade patienter. Se avsnitt 4.6.

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råttor, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos. Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil förefaller stämma väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet, och som nu utgör underlag för säkerhetsdata av större relevans för patientpopulationen (se avsnitt 4.8).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
mikrokristallin cellulosa
povidon (K-90)
hydroxipropylcellulosa
renat talk
kroskarmellosnatrium
magnesiumstearat

Tabletthölje:
hypromellos 6 cps
titandioxid (E171)
macrogol 400
indigokarmin aluminiumpigment (E132)
röd järnoxid (E172)
svart järnoxid (E172)
renat talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvara blisterkartorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Mycophenolate mofetil Accord är förpackade i blisterkartor om 50, 150 respektive 250 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Mycophenolate mofetil Accord 500 mg film-dragerade tabletter är förpackade i vita ogenomskinliga PVC/PVdC-aluminiumblister, som i sin tur är förpackade i ytterkartong med bipacksedel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23181

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18. januari 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.04.2024