

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,083 mmol (1,90 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Laventelinsininen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mycophenolate mofetil Sandoz on indisoitu akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on suoritettu allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto. Mycophenolate mofetil Sandozia tulee antaa yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Mycophenolate mofetil Sandoz -hoito tulisi aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

Annostus

Käyttö munuaisensiirron yhteydessä

Aikuiset

Mycophenolate mofetil Sandozin anto suun kautta tulisi aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositusannostus munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa päivässä (2 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat: 2–18-vuotiaat

Mykofenolaattimofetiilin suositusannos on 600 mg/m² annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g). Mycophenolate mofetil Sandoz -tabletteja tulisi määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m² annoksella 1 g kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä enemmän kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, kuten reaktion vaikeusasteen.

Pediatriset potilaat: < 2 vuotta

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Riittämättömien tietojen perusteella ei voida tehdä annossuosituksia ja siksi käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella.

Käyttö sydämensiirron yhteydessä

Aikuiset

Mycophenolate mofetil Sandozin anto suun kautta tulisi aloittaa viiden päivän kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannostus sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu sydämensiirto.

Käyttö maksansiirron yhteydessä

Aikuiset

Laskimonsisäisesti annettavaa Mycophenolate mofetil Sandozia tulisi antaa neljänä ensimmäisenä päivänä maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava Mycophenolate mofetil Sandoz aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus maksansiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu maksansiirto.

Erityispotilasryhmät

Vanhukset

Suositusannostus vanhuksille (yli 65-vuotiaat) on 1 g kaksi kertaa päivässä munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa päivässä sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Vakavassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²)

Mycophenolate mofetil Sandozin annostus munuaisensiirtopotilaille ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa päivässä lukuun ottamatta leikkausta seuraavia päiviä. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirränäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilailta, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilaille, joilla on vakava maksaparenkymisairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilailta, jotka kärsivät vakavasta maksaparenkymisairaudesta.

Käyttö hylkimisen aikana

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirränäisen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen; annosta ei jouduta pienentämään eikä Mycophenolate mofetil Sandoz -hoitoa keskeyttämään. Mycophenolate mofetil Sandoz -annoksen säätäminen ei ole tarpeen sydänsiirränäisen hylkimisreaktion yhteydessä. Maksasiirränäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

Varotoimet ennen lääkeseurannan käsittelyä tai antoa.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Mycophenolate mofetil Sandozia ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Mycophenolate mofetil Sandozin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).
- Mycophenolate mofetil Sandozia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).
- Mycophenolate mofetil Sandoz -hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).
- Mycophenolate mofetil Sandozia saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).
- Mycophenolate mofetil Sandozia ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.8).

Mykofenolaattimofetiiliyhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista. Riski liittyyneen pikemminkin immunosuppression intensiteettiin ja keston kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpäriskin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatetuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuoja-avusteiden avulla.

Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien mykofenolaattimofetiili, on kohonnut opportunisti-infektioiden (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 ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (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 erotusdiagnostiikassa

potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyyteihin, joten koronavirustaudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektoita, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat Mycophenolate mofetil Sandoz-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. Mycophenolate mofetil Sandoz -valmisteen vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos Mycophenolate mofetil Sandoz -hoitoa 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-lymfosyyteihin.

Mycophenolate mofetil Sandoz -valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. Mycophenolate mofetil Sandoz -hoidon 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

Mycophenolate mofetil Sandoz -hoitoa saavia potilaita tulisi tarkkailla neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse Mycophenolate mofetil Sandoziin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen.

Täydellinen verenkuvasta tulisi ottaa viikoittain Mycophenolate mofetil Sandoz -hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana, joka toinen viikko toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen hoitovuoden ajan. Neutropenian ilmetessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle $1,3 \times 10^3$ /mikrol) saattaa olla aiheellista keskeyttää Mycophenolate mofetil Sandoz -hoito.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Mycophenolate mofetil Sandozia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiliin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun Mycophenolate mofetil Sandoz -annosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajilla Mycophenolate mofetil Sandoz -hoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

Mycophenolate mofetil Sandoz -hoitoa saavia potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infekto-oreista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuytimen vajaatoimintaan viittaavasta oireesta.

Potilaille tulee kertoa, että Mycophenolate mofetil Sandoz -hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia, ja eläviä heikennettyjä rokotteita tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkäreiden pitäisi ottaa huomioon kansalliset influenssarokotussuositukset.

Maha-suolikanava

Mycophenolate mofetil Sandozin käytön yhteydessä on havaittu ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutusten lisääntymistä. Harvoin on esiintynyt ruoansulatuskanavan haavaumia, verenvuotoa tai perforaatiota.

Mycophenolate mofetil Sandozia tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuskanavan sairaus.

Mycophenolate mofetil Sandoz on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi siksi vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin (HGPRT) puute, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymissä.

Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immuunisuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoitoon, 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 Mycophenolate mofetil Sandozin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5). Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoitoa 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.

Mycophenolate mofetil Sandozin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska niiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

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

Eriyispotilasryhmät

Haittavaikutusten, kuten tiettyjen infektioiden (mukaan lukien kudosisvasiivinen sytomegalovirustauti) 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 Mycophenolate mofetil Sandoz on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen 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 Mycophenolate mofetil Sandoz -hoitoa 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 Mycophenolate mofetil Sandoz -hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättäminen. 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 vuorokauteen mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Mycophenolatmofetil Sandoz sisältää natriumia.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, on asikloviirin pitoisuuden havaittu nousevan plasmassa korkeammalle kuin asikloviirilla yksin käytettynä. Muutokset mykofenolihiapon fenolisen glukuronidin farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (kasvua 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Sekä mykofenolihiapon glukuronidin että asikloviirin pitoisuudet kohoavat plasmassa munuaisten vajaatoiminnassa. Munuaistiehyissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen prodrugien esim. valasikloviirin erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI)

Mykofenolihiapon vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja aluminiumhydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin mykofenolaattimofetiilipotilaita, jotka olivat käyttäneet tai eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteen hylkimis- ja menettämisenopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Tiedot tukivat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin. Kun mykofenolaattimofetiilia annettiin yhdessä magnesium- ja aluminiumhydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin jos mykofenolaattimofetiilia annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

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

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska ne saattavat heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

Kolestyramiini

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihiapon AUC-arvoissa on havaittu 40 %:n alenemista terveillä vapaaehtoisilla, joille aikaisemmin oli annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa päivässä neljän päivän ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). Mykofenolaattimofetiilia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska se saattaa heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan. Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiinihoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua, mikä vähentää mykofenolaattimofetiili- ja siklosporiini A -hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenoliippoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia mykofenolaattimofetiiliannoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenoliippoaltistuksen 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 beetaglukuronidaasia 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

Munuaisensiirtopotilailla on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamisen jälkeen havaittu mykofenoliippoaltistuksen 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 mykofenolaattimofetiiliannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoitoajan 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 mykofenolihapon $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni 35 %.

Telmisartaani

Telmisartaanin ja mykofenolaattimofetiilin samanaikainen käyttö pienensi mykofenoliippoaltistuksia noin 30 %. Telmisartaani muuttaa mykofenolihapon eliminaatiota tehostamalla PPAR-gamman (peroksisomien proliferaattoriaktiivoidun reseptori gamman) ilmentymistä, mikä puolestaan tehostaa UGT1A9:n ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofileja verrattiin telmisartaanilääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien mykofenolaattimofetiilipotilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

Gansikloviiri

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritettuna kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaattimofetiiliin (ks. kohta 4.2) sekä gansikloviirin farmakokinetiikkaan, on oletettavissa näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu erittymisestä munuaistiehyissä) johtavan mykofenolihapon glukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden nousuun. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa eikä mykofenolaattimofetiiliin annosta ole tarpeen säätää. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille annetaan mykofenolaattimofetiiliä sekä gansikloviiria tai sen prodrugeja esim. valgansikloviiria samanaikaisesti, tulisi huomioida gansikloviirin annossuositukset ja potilaita seurata tarkoin.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Mykofenolaattimofetiiliin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

Rifampisiini

Potilaiden, jotka eivät käyttäneet myöskään siklosporiinia, mykofenolaattimofetiiliin ja rifampisiinin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon pitoisuutta (AUC_{0-12h}) 18–70 %:lla. Annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti mykofenolihapon pitoisuutta tulee tarkkailla ja säätää mykofenolaattimofetiiliannoksia tarpeen mukaan kliinisen tehon säilyttämiseksi.

Sevelameeri

Mykofenolaattimofetiiliin ja sevelameerin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon C_{max}-arvoa 30 % ja AUC_{0-12h}-arvoa 25 % ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hyljintä). Mykofenolaattimofetiili suositellaan kuitenkin annettavaksi vähintään tuntia ennen tai kolme tuntia sevelameerin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voidaan minimoida. Tutkimustietoa mykofenolaattimofetiiliin käytöstä muiden fosfaattinsitojen kuin sevelameerin kanssa ei ole.

Takrolimuusi

Maksansiirtopotilailla, joille oli aloitettu mykofenolaattimofetiili ja takrolimuusi, takrolimuusin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolihapon (mykofenolaattimofetiiliin aktiivinen metaboliitti) AUC- ja C_{max}-arvoihin. Sitä vastoin annettaessa useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kahdesti vuorokaudessa) takrolimuusia käyttäville maksansiirtopotilaille havaittiin takrolimuusin AUC:n nousevan noin 20 %. Munuaisensiirtopotilailla mykofenolaattimofetiili ei muuttanut takrolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).

Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei pitäisi antaa potilaille, joilla on heikentynyt vastustuskyky. Vasta-ainemuodostus muille rokotteille saattaa olla heikentynyt (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Mahdolliset interaktiot

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin AUC-arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon 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. kohta 4.3) ennen Mycophenolate mofetil Sandoz -hoidon 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 (ks. kohta 4.3).

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

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen mykofenolaattimofetiilihoidon 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 (elinsiirteen saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi on tehtävä 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 kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnyttäisten 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).

Synnyttäisiä 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 (välikorvassa)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnyttäinen 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* synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet osoittavat 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 Sandoz -valmiste on vasta-aiheinen imettävillä äideillä (ks. kohta 4.3).

Miehet

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, etteisillä 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 naiskumppaneilleen 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Arviolta yhteensä 1 557 potilasta sai viiden kliinisen tutkimuksen aikana mykofenolaattimofetiilia akuutin hylkimisreaktion estämiseen. Näistä 991 potilasta oli mukana kolmessa munuaistutkimuksessa, 277 potilasta oli mukana yhdessä maksatutkimuksessa ja 289 potilasta oli mukana yhdessä sydäntutkimuksessa. Maksa- ja sydäntutkimuksissa sekä kahdessa munuaistutkimuksessa vertailuvalmiste oli atsatiopriini, kun taas yksi munuaistutkimus oli lumekontrolloitu. Kaikkien tutkimushaarojen potilaat saivat myös siklosporiinia ja kortikosteroideja. Mykofenolaattimofetiilin markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset ovat samantyyppisiä kuin kontrolloiduissa munuaisensiirtoa, sydämensiirtoa ja maksansiirtoa koskeneissa tutkimuksissa on havaittu.

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. 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 esiintyvyyssluokka 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.

Haittavaikutus (MedDRA)	Munuaisensiirto n = 991	Maksansiirto n = 277	Sydämesiirto n = 289
Elinjärjestelmä			
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
Infektiot			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)			
Hyvänlaatuisen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosyöpä	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 ravitsemus			
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
Hypertonia	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			
Kuuhkoputkien 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
Ruoansulatus elimistö			
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

Lhasheikkous	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Munuaiset ja virtsatiet			
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

Huom: III-faasin tutkimuksissa hoidettiin 991:tä potilasta (2 g/3 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) munuaissiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi, 289:ää potilasta (3 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) sydänsiirännäisen ja 277:ää potilasta (joko 2 g mykofenolaattimofetiilia laskimonsisäisesti tai 3 g suun kautta vuorokaudessa) maksasiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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, jota havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiilia, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

Veri ja imukudos

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombositopenia 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; sen vuoksi

mykofenolaattimofetiilia käyttäviä potilaita tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Yksittäisiä raportteja on saatu aplastisen anemian ja luuytimen vajaatoiminnan esiintymisestä mykofenolaattimofetiililla hoidetuilla potilailla. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan.

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

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

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita, 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.

Synnynäiset häiriöt

Sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana mykofenolaattimofetiilille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu synnynäisiä 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

Pivotaalitutkimuksissa 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 mykofenolihappoon 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.

Vanhukset

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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskukset pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mykofenolaattimofetiilin yliannostukseen liittyvät raportit ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta. Monissa näistä tapauksista ei ole raportoitu haittatapahtumia. Yliannostustapauksissa raportoidut haittatapahtumat kuuluvat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin piiriin.

Mykofenolihapon yliannostus voi mahdollisesti johtaa immuunijärjestelmän liian voimakkaaseen suppressioon ja lisätä alttiutta infektioille sekä luuytimen suppressiolle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, mykofenolaattimofetiilin antaminen on keskeytettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei oleteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen glukuronidia. Sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini) voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on tehokas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiinikleotidisynteesin *de novo*-reitin liittymättä DNA-molekyyliin.

T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinien *de novo*-synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfositteihin kuin muihin soluihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti.

Mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi ennen systeemikiertoon imeytymistä. Mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivinen vaikutus on riippuvainen mykofenolihappopitoisuudesta. Tämä on todistettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyväksikäytettävyys on keskimäärin 94 % iv-annokseen verrattuna. Arvo perustuu mykofenolihapon AUC-määrittämiin. Ruoan vaikutusta mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen on tutkittu munuaisensiirtopotilailla, joilla annostus oli 1,5 g kaksi kertaa päivässä. Ruoan ei havaittu vaikuttavan imeytyvään kokonaisuuteen (mykofenolihapon AUC-arvo), mutta huippupitoisuudessa (mykofenolihapon C_{max} -arvo) havaittiin 40 %:n pieneminen. Suun kautta annetun jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

Jakautuminen

Enterohepaattinen kiertokulku johtaa mykofenolihapon pitoisuuksien sekundääriseen kasvuun plasmassa noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Enterohepaattisen kiertokulun suuri merkitys on osoitettu kolestyramiinilla, joka samanaikaisesti annettuna laskee mykofenolihapon AUC-arvoa 40 %:lla. Kolestyramiinin käytetty annos oli 4 g kolme kertaa päivässä. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyyli transferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivinen glukuronidi. *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

Vain mitätön määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilistä määritettiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti leimatulla mykofenolaattimofetiilillä ja ne osoittavat, että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat 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.

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.

Erityispotilasryhmät

Munuaisen vajaatoiminta

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta, ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästymistä ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman MPA:n vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Mykofenolaattimofetiilin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Maksaparenkymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon alkoholimaksakirroosipotilailla. Vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse kyseessä olevasta maksataudista. Vaikutus voi kuitenkin olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä parametrejä on tutkittu 49 (iältään 2–18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa päivässä ennen ja jälkeen munuaisensiirron. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samanlaisia kaikissa ikäryhmissä ennen ja jälkeen munuaisensiirron.

Vanhuks

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

Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat

Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirännäistä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressanteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,15 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg). Tutkimuksella osoitettiin, ettei mykofenolaattimofetiilillä ole merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Mykofenolaattimofetiili ei myöskään vaikuta LH:n, FSH:n eikä progesteronin seerumipitoisuuksiin. Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mykofenolaattimofetiili ei ole koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{\max}) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{\max}) sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä.

Genotoksisuuskokeet (*in vitro* hiiren lymfoomakoe ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattimofetiilin aiheuttavan rakenteellisia kromosomimuutoksia (= aberratioita). Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta.

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 vesipää-tapauksia, 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.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg ja kaneilla 90 mg/kg. Epämuodostumat ilmenivät rotilla mm. silmien ja alaleuan synnynnäisenä puuttumisena sekä vesipäätapauksina ja kaneilla kardiovaskulaarisina ja renaalisina poikkeavuuksina, kuten sydämen sijaintina rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijaintina sekä pallea- ja napatyränä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli melkein puolet kliinisestä altistuksesta tai alle sen terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna sydämensiirtopotilailla terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun

systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n päivittäisellä annostuksella munuaisensiirtopotilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositusannostuksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus sama tai korkeampi kuin kliininen altistus) ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia, dehydraatioon liittyviä vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin toksisuus noudattanee eläimillä samanlaista profiilia kuin ihmisellä kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutusprofiili, joka näin ollen antaa ko. potilasryhmää hyvin kuvaavaa haittavaikutustietoa (ks. kohta 4.8).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Talkki
Magnesiumstearaatti
Kroskarmelloosinatrium

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Hydroksipropyyliselluloosa
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (400)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC/Alu-läpipainopakkaus
Pakkauskoot: 50, 100, 120, 150, 180 tai 250 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki
Pakkauskoot: 50 tai 150 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Mykofenolaattimofetiililla on todettu olevan teratogeenisia vaikutuksia rotalla ja kaniinilla, joten tabletteja ei saa murskata.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28269

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.05.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.06.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.05.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mycophenolate mofetil Sandoz 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 0,083 mmol (1,90 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Lavendelfärgad, filmdragerad bikonvex tablett som är slät på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mycophenolate mofetil Sandoz är indicerat för profylax mot akut transplantatavstötning efter njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Mycophenolate mofetil Sandoz bör ske under ledning av specialistläkare inom transplantationsmedicin.

Dosering

Njurtransplantation

Vuxna

Den orala dosen Mycophenolate mofetil Sandoz bör initieras inom 72 timmar efter njurtransplantation. Rekommenderad dosering vid njurtransplantation är 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn).

Pediatrisk population: från 2 år till 18 år

Den rekommenderade dosen av mykofenolatmofetil är 600 mg/m² givet peroralt 2 gånger dagligen (maximalt 2 g/dygn). Mycophenolate mofetil Sandoz tabletter ska endast ordineras till patienter med en kroppsytta på minst 1,5 m² och dosen ska vara 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behövas; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer, vilket inkluderar allvarlighetsgraden av biverkningen.

Pediatrik population: < 2 år

Data beträffande säkerhet och effekt hos 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 Sandoz ska initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation.

Rekommenderad dosering vid hjärttransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population

Data saknas för hjärttransplanterade barn.

Levertransplantation

Vuxna

Intravenös Mycophenolate mofetil Sandoz ska administreras intravenöst under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt Mycophenolate mofetil Sandoz så snart det kan tolereras.

Rekommenderad oral dosering vid levertransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population

Data saknas för levertransplanterade barn.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Rekommenderad dos för äldre patienter (över 65 år) är 1 g 2 gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g 2 gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

Nedsatt njurfunktion

Vid njurtransplantation hos patienter med uttalad kroniskt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) ska Mycophenolate mofetil Sandoz doseringar som överskrider 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter ska 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 kroniskt kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med svår parenkymal leversjukdom. Det finns inga data avseende hjärttransplanterade patienter med svår parenkymal leversjukdom.

Behandling vid transplantatavstötning

Mykofenolsyra (MPA) är den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil. Vid njurtransplantatavstötning förändras inte farmakokinetiken för MPA; dosreduktion eller avbrytande av Mycophenolate mofetil Sandoz-behandlingen behövs inte. Det finns ingen grund att justera dosen av Mycophenolate mofetil Sandoz 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 uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör Mycophenolate mofetil Sandoz tabletter inte krossas.

4.3 Kontraindikationer

- Mycophenolate mofetil Sandoz ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot Mycophenolate mofetil Sandoz har iakttagits (se avsnitt 4.8).
- Mycophenolate mofetil Sandoz ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- Mycophenolate mofetil Sandoz-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Mycophenolate mofetil Sandoz ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).
- Mycophenolate mofetil Sandoz ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). I detta avseende avviker kombinationsterapi med mykofenolatmofetil inte från andra kombinationsterapier med immunsupprimerande läkemedel. Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel. Ett allmänt råd för att minska risken för hudcancer är att patienten ska utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

Infektioner

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakterier, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus-associerad nefropati, 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 är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade 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 fått Mycophenolate mofetil Sandoz i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från Mycophenolate mofetil Sandoz till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att IgG-värdena i serum återgick till normala nivåer. Immunoglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med Mycophenolate mofetil Sandoz och som utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått Mycophenolate mofetil Sandoz i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från Mycophenolate mofetil Sandoz till ett annat immunsupprimerande läkemedel i 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 av interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med Mycophenolate mofetil Sandoz ska kontrolleras med avseende på neutropeni som kan sättas i samband med Mycophenolate mofetil Sandoz som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer.

Hos patienter som tar Mycophenolate mofetil Sandoz ska den fullständiga blodbilden kontrolleras en gång i veckan under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång i månaden under resten av det första året. Om neutropeni utvecklas (antalet neutrofiler $< 1,3 \times 10^3$ /mikrol) är det lämpligt att avbryta Mycophenolate mofetil Sandoz-behandlingen.

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

Patienter som behandlas med Mycophenolate mofetil Sandoz skall instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssvikt.

Patienter ska informeras om att under behandling med Mycophenolate mofetil Sandoz 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.

Gastrointestinalt

Mycophenolate mofetil Sandoz har satts i samband med ökad frekvens av biverkningar i magtarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation. Mycophenolate mofetil Sandoz ska administreras med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig gastrointestinal sjukdom.

Mycophenolate mofetil Sandoz är en hämmare av IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas). Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällan förekommande ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhan- och Kelley-Seegmiller-syndrom.

Interaktioner

Försiktighet bör iakttagas vid byte av kombinationsbehandling från kurer som innehåller immunsuppressiva läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet för MPA, t.ex. ciklosporin, till andra som saknar denna effekt, t.ex. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller vice versa eftersom detta kan resultera i förändringar av MPA-exponeringen. Läkemedel som påverkar MPAs enterohepatiska kretslopp (t.ex. kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av Mycophenolate mofetil Sandoz minskar (se även avsnitt 4.5). 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 Sandoz bör inte ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

Risk-nyttavärdering av mykofenolatmofetil i kombination med sirolimus har inte fastställts (se även avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter kan löpa en ökad risk för biverkningar såsom vissa infektioner (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirusjukdom) och möjligen gastrointestinal blödning och lungödem, jämfört med yngre individer (se avsnitt 4.8).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45–49 %) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23–27 %) har rapporterats efter exponering för mykofenolatmofetil under graviditet. Därför är Mycophenolate mofetil Sandoz kontraindicerat vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga patienter måste göras medvetna om riskerna och de måste följa rekommendationerna som anges i avsnitt 4.6 (t.ex. preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med Mycophenolate mofetil Sandoz. Läkare ska säkerställa att kvinnor som tar mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera sin 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 Sandoz-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 tillhandahålla 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 startar samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

Mycophenolate mofetil Sandoz innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. 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 deras prodrugs, t.ex. valaciklovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

Antacida och protonpumpshämmare (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 det enterohepatiska recirkulation (t ex kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

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

Kolestyramin

Efter administrering av en engångsdos på 1,5 g mykofenolatmofetil till friska försökspersoner förbehandlade med 4 g kolestyramin tre gånger dagligen under 4 dagar minskade AUC-värdena för MPA med 40 % (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Försiktighet ska 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 ciklosporinbehandling avbryts vid samtidig behandling med mykofenolatmofetil, ska AUC för MPA förväntas öka med 30 %. CsA interfererar med MPAs enterohepatiska recirkulation, vilket resulterar i minskad MPA-exponering med 30-50 % hos njurtransplanterade patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med mykofenolatmofetil (se även

avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte interfererar med MPAs 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 inletts. 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 $AUC_{0-\infty}$ med 35 % observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig behandling med telmisartan och mykofenolatmofetil resulterade i en ungefärlig 30 % minskning av MPA-koncentrationer. Telmisartan ändrar MPAs eliminering genom att öka PPAR gamma- (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma) uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för UGT1A9. Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Ganciklovir

Baserat på resultat av en engångsdosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolat och intravenös 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. Vid samtidig administrering av mykofenolatmofetil och ganciklovir, eller deras prodrugs, t.ex. valganciklovir, till patienter med nedsatt njurfunktion ska dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas upp noga.

Orala preventivmedel

Farmakokinetiken och farmakodynamiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se även 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 tim}) med 18–70 %. Det rekommenderas att koncentrationerna för MPA kontrolleras och att mykofenolatmofetildosen 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 av AUC_{0–12h} med 25 % för MPA utan några kliniska konsekvenser (d.v.s. 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 på mykofenolatmofetil och takrolimus fann man ingen signifikant påverkan på AUC och C_{max} av MPA, den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil, vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20-procentig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av mykofenolatmofetil (1,5 g 2 gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkade emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4).

Levande vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunsvär. Antikropssvaret 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 Sandoz-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

Mykofenolatmofetil 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 vid 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 mykofenolatmofetil startar ska fertila kvinnor ha två negativa graviditetstest från serum eller urin med en känslighet på minst 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.

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 rådaskas att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med ökad risk för spontan abort och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet:

- Spontana aborter har rapporterats hos 45 till 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 medel än mykofenolatmofetil.
- Baserat på litteraturrapporter förekom missbildningar hos 23 till 27 % av levande födda barn till kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3 % hos levande födda barn i den totala populationen och cirka 4 till 5 % hos levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditet. Följande missbildningar var de vanligast rapporterade:

- öronmissbildningar (t.ex. att ytterörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången (mellanörat)
- missbildningar i ansiktet såsom 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 såsom spina bifida
- missbildningar på njurarna.

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- mikroftalmi
- kongenital choroid plexus-cysta
- *septum pellucidum* agenesi
- agenesi 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 Sandoz kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

Män

Begränsade kliniska data 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 med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal om de potentiella riskerna med att bli far.

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 att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Uppskattningsvis har totalt 1557 patienter erhållit mykofenolatmofetil i fem kliniska prövningar för att förhindra akut avstötning av organ. Av dessa inkluderades 991 i de tre njurstudierna, 277 inkluderades i en leverstudie och 289 inkluderades i en hjärtstudie. Azatioprin var jämförelseläkemedlet som användes i lever- och hjärtstudierna samt i två av njurstudierna medan den tredje njurstudien var placebokontrollerad. I alla studiearmar fick patienterna även ciklosporin och kortikosteroider. De typer av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av mykofenolatmofetil liknar de som observerats i de kontrollerade njur-, hjärt- och levertransplantationsstudierna.

Diarré, leukopeni, sepsis och kräkningar 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 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.

Bivirkning (MedDRA)	Njurtransplantat n = 991	Levertransplantat n = 277	Hjärttransplantat n = 289
Klassificering av organsystem			
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infektioner och infestationer			
Bakterieinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Svampinfektioner	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Protozoinfektioner	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 erytrocyt aplasi	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
Vikt nedgång	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, bröstkorg 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
Buksmärta	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
Hypogammaglobulinemi	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 vaniga	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

Observera: 991 (2 g/3 g mykofenolatmofetil dagligen), 289 (3 g mykofenolatmofetil dagligen) och 277 (2 g i.v./3 g oralt mykofenolatmofetil dagligen) patienter behandlades i Fas III studier för profylax mot avstötning vid njur-, hjärt- respektive levertransplantation.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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 påvisade 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 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, och därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssvikt 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-Hüet 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 kan misstolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får mykofenolatmofetil.

Magtarmkanalen

De allvarligaste gastrointestinala 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 gastrointestinala 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 enstaka rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros 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 proinflammatorisk 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

Pediatrisk 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: diarré, sepsis, leukopeni, anemi och infektion.

Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunsuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalusvirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när mykofenolatmofetil utgör del av immunsupprimerande kombinationsterapi.

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 till:

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 studier 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 ökad känslighet för infektioner samt benmärgssuppression (se avsnitt 4.4). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med mykofenolatmofetil avbrytas eller dosen minskas (se avsnitt 4.4).

Hemodialys kan inte 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 potent, selektiv, ickekompetitiv och reversibel hämmare av inosin-monofosfat-dehydrogenas 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliserar mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan immunsupprimerande effekten av mykofenolatmofetil korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförsel, baserat på MPA AUC, är 94 % räknat i förhållande till intravenös mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA-AUC) av

mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g 2 gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. C_{\max} av MPA minskade dock med 40 % vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan överhuvudtaget inte systemiskt uppmätas i plasma efter peroral administrering.

Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningar i plasmakoncentrationen av MPA ca 6–12 timmar 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.

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenolglukuroniden av MPA (MPAG). *In vivo* återomvandlas MPAG till fritt MPA via enterohepatisk recirkulation. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) bildas också. AcMPAG är farmakologiskt aktivt och tros vara ansvarig för vissa av MFFs biverkningar (diarré, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (<1 % av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil återfinns, 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 mikrog/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).

MPAs disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och ”multidrug resistance-associated protein 2” (MRP2) är involverade i MPAs disposition; OATP isoformer, MRP2 och ”breast cancer resistance protein” (BCRP) är transportörer förknippade med glukuronidernas biliära utsöndring. ”Multidrug resistance protein 1” (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsad till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

Under den tidiga post-transplantationsperioden (< 40 dagar) 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).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en engångsdosstudie (6 försökspersoner/grupp) uppvisade personer med kroniskt svårt nedsatt njurfunktion (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 AUC-värdet för MPAG i genomsnitt 3–6 gånger högre hos personer med kroniskt svårt nedsatt njurfunktion än hos personer med lätt nedsatt njurfunktion eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har inte gjorts hos patienter med kroniskt svårt nedsatt njurfunktion. Data för hjärt- eller levertransplanterade patienter med kroniskt svårt nedsatt njurfunktion.

Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av AUC_{0-12} för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan AUC_{0-12} för MPAG var 2–3 gånger högre i den förra 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 den hepatiska MPA-glukuronideringsförmågan nämnvärt. Leversjukdomars påverkan av denna förmåga beror troligen på leversjukdomen ifråga. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallecirros, kan emellertid ge en annan effekt.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos 49 pediatrika patienter (ålder 2 till 18 år) som efter njurtransplantation gavs 600 mg/m² mykofenolatmofetil peroralt 2 gånger dagligen. Denna dos åstadkom AUC-värden för MPA som överensstämde med dem som sågs hos vuxna njurtransplanterade patienter som fått mykofenolatmofetil i en dos på 1 g 2 gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden. AUC-värdena för MPA i de olika åldersgrupperna var de samma 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 2 gånger dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02–0,04 mg) och levonorgestrel (0,05–0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05–0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av mykofenolatmofetil på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes hos 18 icke-transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunsuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i karcinogenitetsstudier hos 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 kromosomaberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till det farmakodynamiska verknings sättet, såsom hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro*-test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

Mykofenolatmofetil påverkar inte fertiliteten hos hanråttor efter perorala doser på upp till 20 mg/kg/dygn. Systemexponeringen vid denna dos var 2–3 gånger högre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3–2 gånger högre jämfört med den kliniska exponeringen hos hjärttransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). I en annan fertilitets och reproduktionsstudie hos honråttor orsakade perorala doser på 4,5 mg/kg/dygn missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocefali) hos första generationen avkomma utan att vara toxiskt för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär 0,5 gånger den kliniska exponeringen hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och ungefär 0,3 gånger den kliniska exponeringen hos hjärttransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). Inga tydliga effekter på fertilitets- eller reproduktionsparametrar kunde konstateras hos mödrarna eller i nästa generation.

I teratologiska studier hos råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocefali) 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 ämnet var toxiskt för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos är ungefär 0,5 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) hos njurtransplanterade patienter och ungefär 0,3 gånger 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 främst 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 hos hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn). Gastrointestinala och renala effekter liknande dem som uppträder vid dehydrering observerades hos apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Den prekliniska toxicitetsprofilen för mykofenolatmofetil stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i kliniska studier på människa, vilka nu ger säkerhetsdata som är mera relevant för patienten (se avsnitt 4.8).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Talk

Magnesiumstearat

Kroskarmellosnatrium

Filmdragering:

Hypromellos

Hydroxipropylcellulosa

Titandioxid (E171)

Makrogol (400)Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC/Alu-blistert

Förpackningsstorlekar: 50, 100, 120, 150, 180, 250 filmdragerade tabletter.

HDPE -burk

Förpackningsstorlekar: 50, 150 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Eftersom mykofenolatmofetil har visat teratogena effekter hos råttor och kaniner ska tabletterna inte krossas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28269

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.05.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 30.06.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.05.2024