

Mykofenolatmofetil Accord

M R F**Accord Healthcare AB**

Kapsel, hård 250 mg

(Ljusblå/persikofärgad, hård gelatinkapsel av storlek "1", märkt med "MMF" på överdelen och 250 på underdelen. Kapseln är fylld med ett vitt till benvitt pulver.)

Immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Mykofenolsyra

ATC-kod:

L04AA06

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-12-29.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

Behandling med mykofenolatmofetil bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

Dosering

Njurtransplantation:

Vuxna:

Den orala dosen mykofenolatmofetil bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1,0 g två gånger dagligen (2 g/dygn).

Pediatrik population från 2 år till 18 år:

Den rekommenderade dosen mykofenolatmofetil är 600 mg/m² givet peroralt två gånger dagligen (maximalt 2 g /dygn).

Mykofenolatmofetil kapslar bör endast förskrivas till patienter med en kroppsytta på minst 1,25 m². Patienter med en kroppsytta på 1,25 till 1,5 m² kan ges mykofenolatmofetil kapslar i en dos om 750 mg två gånger dagligen (1,5 g/dygn). Patienter med en större kroppsytta än 1,5 m² kan ges mykofenolatmofetil kapslar i en dos om 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt Biverkningar) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkning en.

Pediatrik population (<2 år):

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

Hjärttransplantation:

Vuxna:

Den orala dosen av mykofenolatmofetil bör initieras inom 5 dygn efter transplantation. Normaldosering vid hjärttransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population:

Inga data finns tillgängliga för hjärttransplanterade barn.

Levertransplantation:

Vuxna:

Mykofenolatmofetil bör administreras intravenöst under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt mykofenolatmofetil så snart det kan tolereras. Den orala normaldosen vid levertransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g /dygn).

Pediatrik population:

Inga data finns tillgängliga för levertransplanterade barn.

Användning till särskilda populationer

Äldre:

Normaldos för äldre patienter är 1 g två gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g två gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

Nedsatt njurfunktion:

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet $<25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa

patienter bör dessutom övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se avsnitt Farmakokinetik). Det finns inga data avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

Kraftigt nedsatt leverfunktion:

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

Behandling vid transplantatavstötning:

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

Oral administrering

Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet.

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör mykofenolatmofetil kapslar inte öppnas eller krossas för att undvika att pulvret i kapslarna inandas eller kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Vid sådan kontakt skall det berörda området tvättas noggrant med tvål och vatten; ögonen sköljs med rent vatten.

Varningar och försiktighet

Neoplasmer

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

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, bland annat mykofenolatmofetil, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakterier, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt Biverkningar). Bland de opportunistiska infektionerna förekommer BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel.

Dessa infektioner 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 har förekommit rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som får mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Hos vissa av dessa patienter ledde ett byte från mykofenolatmofetil till ett annat immunsuppressivt läkemedel till att IgG-nivåerna i serum återgick till de normala. Immunoglobuliner i serum bör mätas på patienter som står på mykofenolatmofetil som utvecklar återkommande infektioner. I händelse av ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till de potenta cytostatiska effekter som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Rapporter har publicerats om bronkiektasi hos vuxna och barn som fick mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I vissa av dessa fall ledde ett byte från mykofenolatmofetil till ett annat immunsuppressivt medel till en förbättring av respiratoriska symtom. Risken för bronkiektasi kan vara förenad med hypogammaglobulinemi eller med en direkt effekt på lungorna. Det har även förekommit enstaka rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros, varav en del med dödlig utgång (se avsnitt Biverkningar). Det rekommenderas att patienter som utvecklar ihållande lungsymtom, såsom hosta och dyspné, utreds.

Blodet och immunsystemet

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

Fall av ren erythrocytaplasi (pure red cell aplasia; PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller utsättning av mykofenolatmofetil-behandlingen. Hos mottagare av transplanterat ska förändringar i mykofenolatmofetil-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt Biverkningar).

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

Patienter ska informeras om att under behandling med mykofenolatmofetil kan vaccinationer vara mindre effektiva och att levande försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt Interaktion

er). Influensavaccinering kan vara av värde. Förskrivare hänvisas till nationella riktlinjer för influensavaccinering.

Gastrointestinalt

Mykofenolatmofetil har satts i samband med ökad frekvens av störningar i mag-tarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation.

Mykofenolatmofetil bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig gastrointestinal sjukdom.

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

Interaktioner

Försiktighet bör iakttas 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. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller vice versa eftersom detta kan resultera i förändringar av MPA-exponeringen. Läkemedel som påverkar MPA:s enterohepatiska kretslopp (t.ex. kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av mykofenolatmofetil minskar (se även avsnitt Interaktioner).

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. vid risk för avstötning, behandling med antibiotika, tillägg eller borttag av ett interagerande läkemedel).

Det rekommenderas att mykofenolatmofetil inte bör ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

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

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 Biverkningar).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45% till 49%) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23% till 27%) har rapporterats efter exponering för MMF under graviditet. Därför är mykofenolatmofetil 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 Graviditet (t.ex. preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter

behandling med mykofenolatmofetil. Läkare ska säkerställa att kvinnor som tar mykofenolatmofetil 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 Graviditet)

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 Kontraindikationer) innan mykofenolatmofetilbehandlingen 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 Graviditet.

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 mykofenolatmofetil har upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter det att behandlingen med mykofenolatmofetil har upphört.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Aciklovir:

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

Antacida och 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 enterohepatisk recirkulation (t.ex. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika):

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

Kolestyramin:

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

Ciklosporin A:

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkades inte av mykofenolatmofetil. Om däremot CsA-behandling avbryts vid samtidig behandling med mykofenolatmofetil, bör en 30 %-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPA:s enterohepatiska kretslopp, 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 Varningar och försiktighet). 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 glukuronidation (t ex isavukonazol, telmisartan)

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

Isavukonazol:

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

Telmisartan:

Samtidig behandling med telmisartan och mykofenolatmofetil resulterade i en ungefärlig 30 % minskning av MPA-koncentrationer. Telmisartan ändrar MPA:s eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma)-uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för uridindifosfat glukuronyltransferasisoform 1A9 (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 enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolat och intravenöst ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av mykofenolatmofetil (se avsnitt Dosering) och ganciklovir är det att förmoda att samtidig tillförsel av dessa substanser (som båda utsöndras via renal tubulär sekretion) kan resultera i förhöjning av MPAG- och ganciklovirkoncentrationerna. Någon påtaglig förändring av farmakokinetiken för MPA förväntas inte och justering av mykofenolatmofetil dosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av mykofenolatmofetil och ganciklovir, eller dess prodrugs såsom valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

Orala preventivmedel:

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

Rifampicin:

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

Sevelamer:

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

Takrolimus:

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

Levande vacciner:

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

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.

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.

Fertila kvinnliga 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 graviditetstester på serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml för att utesluta att ett foster oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Det rekommenderas att det andra testet ska göras 8-10 dagar efter det första testet. Vid transplantation från en avliden donator, om det inte är möjligt att genomföra två tester med 8-10 dagars mellanrum innan behandlingen startar (på grund av tidpunkten för tillgång av transplantatorgan), måste ett graviditetstest göras direkt innan behandlingen startar och ett ytterligare test 8-10 dagar senare. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t.ex. om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten

från alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter skall rådas att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med 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 litteraturreporter 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 multipla missbildningar, har rapporterats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditeten. 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
- Agenes av olfaktoriska nerver

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Fertila kvinnor

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

Män

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

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

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

Amning

Studier har visat att mykofenolatmofetil utsöndras i mjölken hos diande råttor. Det är inte känt om denna substans utsöndras i bröstmjolk hos människor. På grund av risken för att mykofenolatmofetil kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är Mykofenolatmofetil Accord kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid orala doser upp till 20 mg/kg/dag. Systemexponeringen vid denna dos representerar 2 – 3 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag hos njurtransplanterade

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Diarré (upp till 52,6%), leukopeni (upp till 45,8%), bakterieinfektioner (upp till 39,9%) och kräkningar (upp till 39,1%) var bland de vanligaste och/eller allvarligaste biverkningarna som associerades med administrering av Mykofenolatmofetil Accord i kombination med ciklosporin och kortikosteroider. Det finns också belägg för en ökad frekvens av vissa typer av infektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabell över biverkningar

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

Tabell 1 Biverkningar

Biverkning (Med DRA) Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infektioner och infestationer			
Bakterieinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Svampinfektioner	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Protozoainfektioner	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Virusinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			

Biverkning (Med DRA) Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärtransplantat
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 erytrocytaplasi	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

Biverkning (Med DRA) Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
Hypokalcemi	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypofosfatem	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hyperurikemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Gikt	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Viktnedgång	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Psykiska störningar			
Förvirringstillstånd	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Depression	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Insomnia	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Agitation	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Ångest	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Onormala tankar	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertoni	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Parestesi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Somnolens	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Tremor	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kramper	Vanliga	Vanliga	Vanliga

Biverkning (Med DRA) Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Hjärtat			
Takykardi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl			
Hypertension	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypotension	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lymfocele	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ventrombos	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Vasodilatation	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hosta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Utgjutning i lungsäcken	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lungfibros	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen			
Utspänd buk	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
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

Biverkning (Med DRA) Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
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
	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket vanliga

Biverkning (Med DRA) Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
Ökat laktatdehydrogenas i blodet			
Ökade leverenzymmer	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hepatit	Vanliga	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hyperbilirubinem	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gulsot	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hud och subkutan vävnad			
Akne	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Alopeci	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hudutslag	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hudhypertrofi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Artralgi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskelsvaghet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Njurar och urinvägar			
Förhöjt blodkreatinin	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjd blodurea	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hematuri	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
Nedsatt njurfunktion	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga

Biverkning (Med DRA) Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
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
Bråck	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Sjukdomskänsla	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Smärta	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Feber	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive Mykofenolatmofetil Accord, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 immunosuppressiv belastning (se avsnitt Varningar och försiktighet). De allvarligaste infektionerna var sepsis, peritonit, meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. De vanligaste opportunistiska infektionerna hos patienter som erhållit Mykofenolatmofetil Accord (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 Accord.

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 Varningar och försiktighet). Agranulocytos och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får

Mykofenolatmofetil Accord (se avsnitt Varningar och försiktighet). Fall av aplastisk anemi och benmärgssvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med Mykofenolatmofetil Accord, i några fall med dödligt förlopp.

Fall av ren erythrocytaplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med Mykofenolatmofetil Accord (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med Mykofenolatmofetil Accord. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en "vänsterförskjutning" ("left shift") i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får Mykofenolatmofetil Accord.

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 Accord-relaterad diarré har i enstaka fall visats vara villi intestinales atrofi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Graviditet.

Medfödda störningar

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och lungfibros hos patienter som behandlats med Mykofenolatmofetil Accord 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 Accord i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ödem, inklusive perifert ödem, ansiktsödem och skrotumödem, rapporterades mycket ofta i de pivotala prövningarna.

Muskuloskeletal smärta såsom myalgi och smärta i nacke och rygg rapporterades också mycket ofta.

Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare har beskrivits av erfarenheter efter att produkten introducerades på marknaden som en paradoxal proinflammatorisks reaktion associerad till behandling med mycofenolat 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 omfattande 92 patienter i åldrarna 2 till 18 år som givits mycofenolatmofetil 600 mg/m² peroralt två gånger dagligen liknade de som observerats hos vuxna patienter som givits 1 g mycofenolatmofetil två gånger dagligen. Emellertid var följande behandlingsrelaterade biverkningar mer frekventa hos barn, speciellt under 6 år: diarré, sepsis, leukopeni, anemi och infektion.

Äldre patienter:

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunosuppressiv 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil. Det förmodas att en överdosering av mykofenolatmofetil möjligen kan resultera i en för stark suppression av immunsystemet och att känsligheten för infektioner samt benmärgssuppression ökar (se avsnitt Varningar och försiktighet). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med mykofenolatmofetil avbrytas eller dosen sänkas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hemodialys kan ej förväntas avlägsna MPA eller MPAG i kliniskt signifikanta mängder. Gallsyrebindande medel, såsom

kolestyramin kan avlägsna MPA genom att minska den enterohepatiska recirkulationen av läkemedlet (se avsnitt Farmakokinetik).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

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

Farmakokinetik

Absorption

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

immunsupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförsel, baserat på MPA AUC, är 94 % räknat i förhållande till IV mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil vid dosering en 1,5 g två gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. MPA $C_{\max}$ minskade dock med 40 % vid intag av föda.

Mykofenolatmofetil kan inte uppmätas i plasma efter peroral administrering.

Distribution

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

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

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

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenol-glukuroniden 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 ansvarigt för vissa av MFFs biverkningar (diarrè, leukopeni).

Eliminering

En försumbar mängd av substansen (<1 % av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oraladministrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil återfanns, varav 93 % i urin och 6 % i feces. Större delen (ca 87 %) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

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

MPA:s disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och "multidrug resistance-associated protein2" (MRP2) är involverade i MPA:s 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 begränsat till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

Enterohepatisk recirkulation stör korrekt bestämning av MPAs dispositionsparametrar, endast skenbara värden kan indikeras. Hos friska frivilliga och patienter med autoimmuna sjukdomar

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion:

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

uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

Försenad start av renal transplantatfunktion:

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

Nedsatt leverfunktion:

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

Pediatrik population:

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

olika åldersgrupperna var desamma i den tidiga och senare perioden efter transplantationen.

Äldre:

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

Patienter som tar orala preventivmedel:

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

Prekliniska uppgifter

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

eller $C_{\max}$) jämfört med den hos hjärttransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (3 g/dygn).

Två genotoxiska tester (*in vitro* muslymfomtest och *in vivo* mikrokärntest med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till den farmakodynamiska verkningsmekanismen, dvs hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro* test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

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

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råtta, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos. Gastrointestinala och renala effekter liknande

de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil förefaller stämma väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet, och som nu utgör underlag för säkerhetsdata av större relevans för patientpopulationen (se avsnitt Biverkningar).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Cellulosamikrokristallin

Hydroxipropylcellulosa

Povidon K-90

KroskarmellosnatriumTalk

Magnesiumstearat

Kapselhölje:

Gelatin

Natriumlaurilsulfat

Indigokarmin (E 132)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Svart märkbläck innehåller:

Shellac

Svart järnoxid

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för natriummykofenolat är framtagen av företaget Novartis för Myfortic®

Miljörisk: Användning av natriummykofenolat har bedömts medföra medelhög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Natriummykofenolat är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Natriummykofenolat har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 2880.9 \cdot 100 = 0.395 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2880.9 (Sum of 97 kg mycophenolate derived from 103.67 kg mycophenolate sodium and 2783.9 kg mycophenolate derived from 3767.31 kg mycophenolate mofetil) (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum) (OECD 201) (NOTOX Project 261686):

EC50 96 h (growth rate) = 0.068 mg/L

NOEC = 0.01 mg/L

Cyanobacteria (Anabaena flos-aquae) (OECD 201) (Straub et al., 2019)

NOEC (growth rate) = 83.9 µg/L

ErC₁₀ (growth rate) = 155.0 µg/L

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobilisation) > 100.0 mg/L (OECD 202) (NOTOX Project 330424)

Chronic toxicity

NOEC 21 day (fecundity and reproduction) = 630 µg/L

EC₁₀ 21 day (fecundity and reproduction) = 929 µg/L (OECD 211)

(Straub et al., 2019)

Fish:

Acute toxicity (*Cyprinus carpio*, common carp)

LC50 96 h (mortality) > 100.0 mg/L (OECD 203) (NOTOX Project 330413)

Chronic toxicity

NOEC 34 days (length of surviving F1 fish) = 1.32 µg/L (zebrafish; *Danio rerio*) (OECD 229 / OECD 210) (Straub et al., 2019)

Other ecotoxicity data:

Bacterial respiration inhibition

EC₅₀ 3 h = 2213.0 mg/L

EC₁₀ 3h = 69.0 mg/L (activated sludge respiration inhibition)
(OECD 209) (NOTOX Project 261697)

PNEC derivation:

PNEC = 132.0 ng/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used if chronic toxicity studies from three trophic levels are available. The NOEC for fish has been used for this calculation.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.395 µg/L / 132.0 ng/L = 395 ng/L / 132.0 ng/L = 2.99
~ 3.0, i.e. PEC/PNEC ≥ 1 which justifies the phrase "Use of mycophenolate sodium has been considered to result in moderate environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

2.0 – 5.0 % degradation in 28 days, not readily biodegradable (OECD301). (NOTOX Project 261708)

Justification of chosen degradation phrase:

Mycophenolate does not pass the criteria for ready biodegradation. Therefore, it can be classified as "Mycophenolate is potentially persistent."

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Mycophenolic acid Log P: 1.6 (method unknown, no reference available) (Clarke's Analysis of Drugs and Poisons)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

The log P for mycophenolic acid remains below the trigger level of a bioaccumulative substance ($< \log P$ of 4). As mycophenolic acid is the active drug substance and the form that will be available in the environment, reference to the octanol-water partition coefficient of the free acid is made, rather than to the sodium salt or to mycophenolate mofetil. Based on the log P of mycophenolic acid, the following statement is chosen: "Mycophenolate sodium has low potential for bioaccumulation."

Excretion (metabolism)

Mycophenolate (MPA) is metabolised principally by glucuronyl transferase to form the phenolic glucuronide of MPA. Mycophenolic acid glucuronide (MPAG) does not manifest biologic activity. Although negligible amounts of MPA are present in the urine ($< 1.0\%$), the majority of MPA is eliminated in the urine as MPAG. MPAG secreted in the bile is available for deconjugation by gut flora. The MPA resulting from this deconjugation may then be reabsorbed. (Novartis Core Data Sheet, 2013)

PBT/vPvB assessment

While Mycophenolate sodium fulfils the screening criteria for a persistent substance, no sufficient information for judging on the P criteria is available. Therefore, no conclusion on PBT potential is possible.

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- NOTOX Project 261686. Fresh water algal growth inhibition test with ERL080/DS. Final report: 06.12.1999.
- JO Straub, R Oldenkamp, T Pfister and A Häner, 2019. Risk assessment for mycophenolic acid in European surface waters—Environmental Toxicology and Chemistry, 2019; 38: 2259–2278.
- NOTOX Project 330424. Acute toxicity in *Daphnia magna* with ERL080/DS (static). Final report: 26.08.2001.
- NOTOX Project 330413. 96-hour acute toxicity study in carp with ERL080/DS (static). Final report: 26.09.2001.
- NOTOX Project 261697. Activated sludge respiration inhibition test with ERL080/DS (contact time: 3 hours). Final report: 06.07.1999.
- NOTOX Project 261708. Determination of 'ready' biodegradability: carbon dioxide (CO₂) evolution test (modified Sturm test) with ERL080/DS. Final report: 16.07.1999.
- Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 2007. Medicines Complete. <https://www.medicinescomplete.com/mc/clarke/current/CLK1128.l>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvara blisterkartorna i ytterkartongen.
Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Kapsel, hård.

Ljusblå/persikofärgad, hård gelatinkapsel av storlek "1", märkt med "MMF" på överdelen och 250 på underdelen. Kapseln är fylld med ett vitt till benvitt pulver.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 250 mg Ljusblå/persikofärgad, hård gelatinkapsel av storlek "1", märkt med "MMF" på överdelen och 250 på underdelen. Kapseln är fylld med ett vitt till benvitt pulver.
100 kapsel/kapslar blister, 226:38, F