

Mycophenolate mofetil Sandoz

M R F

Sandoz AS

Filmdragerad tablett 500 mg

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

Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel.

Aktiv substans:

Mykofenolsyra

ATC-kod:

L04AA06

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2021-10-18.

Indikationer

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

Kontraindikationer

- Mycophenolate mofetil Sandoz ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll. Överkänslighetsreaktioner mot Mycophenolate mofetil Sandoz har iakttagits (se avsnitt Biverkningar).
- Mycophenolate mofetil Sandoz ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).).
- 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 Fertilitet, graviditet och amning).
- Mycophenolate mofetil Sandoz ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).
- Mycophenolate mofetil Sandoz ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt Fertilitet, graviditet och amning).

Dosering

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 transplantation. Normaldosering är 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn).

Pediatriisk 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 ska endast ordinerars 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 Biverkningar) 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.

Pediatriisk 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 mykofenolatmofetil ska initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation. Rekommenderad dosering vid hjärttransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatriisk population

Data saknas för hjärttransplanterade barn.

Levertransplantation

Vuxna

Intravenös mykofenolatmofetil ska administreras intravenöst under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt mykofenolatmofetil 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 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 $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ska 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 Farmakokinetik). 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 mykofenolatmofetilbehandlingen behövs inte. Det finns ingen grund att justera dosen av mykofenolatmofetil efter hjärttransplantatavstötning. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga för behandling av första eller refraktär avstötning hos pediatriska 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.

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 Biverkningar). 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 Biverkningar). 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, därför kan en ökad svårighetsgrad av COVID-19 uppstå. Dosminskning eller avbrytande av Mycophenolate mofetil Sandoz bör övervägas för patienter i fall av signifikant COVID-19.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som fått

mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från mykofenolatmofetil 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 mykofenolatmofetil 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 mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från mykofenolatmofetil 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 Biverkningar). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med mykofenolatmofetil ska kontrolleras med avseende på neutropeni som kan sättas i samband med mykofenolatmofetil som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Hos patienter som tar mykofenolatmofetil ska den fullständiga blodbildningen 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 $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) är det lämpligt att avbryta eller avsluta behandlingen.

Fall av ren erythrocytaplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om mykofenolatmofetilbehandlingen upphör. Hos transplanterade patienter ska förändringar i mykofenolatmofetilbehandlingen 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 Interaktioner). Influensavaccinering kan vara av värde. Förskrivare hänvisas till nationella riktlinjer för influensavaccinering.

Gastrointestinalt

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

Mykofenolatmofetil är en hämmare av IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas). Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällan förekommande ärftlig brist på hypoxantinguandin-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 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 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 risk för avstötning, behandling med antibiotika, tillägg eller borttag av ett interagerande läkemedel).

Mykofenolatmofetil bör inte ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

Eftersom det sker en påtaglig minskning av AUC värdena för MPA i närvaro av kolestyramin ska försiktighet iakttas vid samtidig administrering av mykofenolatmofetil och läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet p.g.a. risken för att effekten av mykofenolatmofetil minskar.

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 45-49 %) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23-27 %) 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 Fertilitet, graviditet och amning (t ex preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med mykofenolatmofetil. 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 Fertilitet, graviditet och amning)

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 Fertilitet, graviditet och amning.

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 dosenheter, 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 deras prodrugs, t.ex. valaciclovir, 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 iakttas 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 Varningar och försiktighet och avsnitt Farmakokinetik). Försiktighet ska iakttas 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 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 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 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. 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 Farmakokinetik).

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av mykofenolatmofetil och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA (AUC₀₋₁₂ tim) med 18–70 %. Det rekommenderas att koncentrationsnivåerna 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 AUC₀₋₁₂ 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 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).

Pediatrisk 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 (se avsnitt Kontraindikationer).

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 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 litteraturredapporter 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 Prekliniska uppgifter).

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 kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt Kontraindikationer).

Fertilitet

Fertila kvinnor

Graviditet under tiden mykofenolat används måste undvikas. Därför måste fertila kvinnor använda minst en form av tillförlitligt preventivmedel (se avsnitt Kontraindikationer) 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.

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 de potentiella riskerna med att bli far med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

Trafik

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.

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 Varningar och försiktighet).

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) Klassificering av organsystem	Njurtransplantat n = 991	Levertransplantat n = 277	Hjärttransplantat n = 289
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infektioner och infestationer			
Bakterieinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga

Svampinfektion er			
Protozoinfektion er	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 erytrocytaplasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Benmargssvikt	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ekkymos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Leukocytos	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Leukopeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pancytopeni	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Pseudolymfom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition			
Acidos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hyperkolesterolemi	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga

Hyperglykemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperkalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperlipidemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hypokalcemi	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypofosfatemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hyperurikemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Gikt	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Viktnedgång	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Psykiska störningar			
Förvirringstillstånd	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Depression	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Insomnia	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Agitation	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Ångest	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Onormala tankar	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertoni	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Parestesi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Somnolens	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Tremor	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kramper	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga

Hjärtat			
Takykardi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl			
Hypertension	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypotension	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lymfocele	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ventrombos	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Vasodilatation	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hosta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Utgjutning i lungsäcken	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lungfibros	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen			
Utspänd buk	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
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 vanliga	Mycket vanliga
Hematuri	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
Nedsatt njurfunktion	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Asteni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Frossa	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ödem	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
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	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

de novo purinsynteshäm mare			
-----------------------------------	--	--	--

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 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 (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 Varningar och försiktighet). Agranulocytos och neutropeni har rapporterats, och därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får mykofenolatmofetil (se avsnitt Varningar och försiktighet). Fall av aplastisk anemi och benmärgssvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil, i några fall med dödligt förlopp

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

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en "vänsterförskjutning" ("left shift") i mognaden av neutrofiler vid

hematologiska undersökningar, vilket 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 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 Fertilitet, graviditet och amning.

Medfödda störningar

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

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 proinflammatorisks reaktion associerad till behandling med mykofenolat mofetil och mykofenolsyra som karakteriseras av feber, artralgi, artrit, muskelsmärta och förhöjda inflammatoriska markörer. Fallrapporter visade en snabb förbättring efter att läkemedlet sattes ut.

Särskilda populationer

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 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 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 Varningar och försiktighet). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med mykofenolatmofetil avbrytas eller dosen minskas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Farmakokinetik).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylestern 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.

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 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 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 plasmaalbumin.

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 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 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).

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 $<25\text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 upprepade 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 $\text{AUC}_{(0-12\text{ tim})}$ för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan $\text{AUC}_{(0-12\text{ tim})}$ 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 gallcirros, kan emellertid ge en annan effekt.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos 49 pediatriska 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 mg och 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg och 0,15 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 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 Interaktioner).

Prekliniska uppgifter

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 bråck 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 Fertilitet, graviditet och amning).

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råtta, 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 Biverkningar).

Innehåll

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 hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Kärna:

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Talk

Magnesiumstearat

Kroskarmellosnatrium

Filmdragering:

Hypromellos

Hydroxipropylcellulosa

Titandioxid (E171)

Makrogol (400)

Svart järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

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/CLK1128.1>

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett

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

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 500 mg Lavendelfärgad, filmdragerad bikonvex tablett som är slät på båda sidorna.

50 tablett(er) blister, 347:88, F