

## CellCept®

! M R F

**Roche**

Kapsel, hård 250 mg

(avlång, blå/brun, märkt med CellCept 250 i svart på överdelen och Roche på underdelen)

Immunsuppressivum

### **Aktiv substans:**

Mykofenolsyra

### **ATC-kod:**

L04AA06

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

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

*Texten är baserad på produktresumé: 25 mars 2024*

## **Indikationer**

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

## **Kontraindikationer**

- CellCept ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll. Överkänslighetsreaktioner mot CellCept har iakttagits (se Biverkningar).
- CellCept ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se Fertilitet, Graviditet och Amning).
- CellCept-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppgivits för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se Fertilitet, Graviditet och Amning).

- CellCept ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se Fertilitet, Graviditet och Amning).
- CellCept ska inte ges till kvinnor som ammar (se Fertilitet, Graviditet och Amning).

## Dosering

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

### Dosering

#### Njurtransplantation

##### *Vuxna*

Behandling bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

##### *Pediatrisk population från 2 år till 18 år*

Den rekommenderade dosen av mykofenolatmofetil är  $600 \text{ mg/m}^2$  givet peroralt 2 gånger dagligen (maximalt 2 g/dygn). Kapslarna bör endast förskrivas till patienter med en kroppsytta på minst  $1,25 \text{ m}^2$ . Patienter med en kroppsytta på  $1,25$  till  $1,5 \text{ m}^2$  kan ges mykofenolatmofetil kapslar i en dos av 750 mg 2 gånger dagligen (1,5 g/dygn). Patienter med en kroppsytta större än  $1,5 \text{ m}^2$  kan ges mykofenolatmofetil kapslar i en dos av 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se 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 biverkningen.

##### *Pediatrisk 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*

Behandling bör initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation. Normaldosering vid hjärttransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

##### *Pediatrisk population*

Data saknas för hjärttransplanterade barn.

#### Levertransplantation

##### *Vuxna*

Intravenöst (i.v.) CellCept bör administreras intravenöst under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt CellCept så snart det kan tolereras. Normal oral dosering vid levertransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

##### *Pediatrisk population*

Data saknas för levertransplanterade barn.

#### Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

Normaldos 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 på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se 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 CellCeptbehandlingen behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen av CellCept efter hjärttransplantatavstötning. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

### *Pediatrisk population*

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

## Administreringssätt

### Oral användning

*Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet.*

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör kapslarna 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, inklusive CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se 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, inklusive CellCept, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se Biverkningar). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner 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 förvärrad njurfunktion eller neurologiska symtom. Mykofenolsyra har en cytostatisk effekt på B- och T-lymfocyter och därför kan ökad allvarlighetsgrad av covid-19 förekomma och lämpliga kliniska åtgärder bör övervägas.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som fått CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från CellCept 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 CellCept 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 CellCept i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från CellCept 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 lungfibros, i några fall med dödligt förlopp (se Biverkningar). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

### Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med CellCept bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan sättas i samband med CellCept som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar CellCept 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 (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med CellCept i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om CellCept-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplanterat ska förändringar i CellCept-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se Biverkningar).

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

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

## Gastrointestinalt

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

CellCept är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällsynt 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 (mykofenolsyra), 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 MPAs enterohepatiska kretslopp (t ex kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av CellCept minskar (se även 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).

Det rekommenderas att CellCept 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 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 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 CellCept 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, Amning och Fertilitet (t ex preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med CellCept. 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 Graviditet, Amning och Fertilitet)

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

Kontraindikationer) innan CellCept-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra för att minska risken för misslyckad preventivmedelsanvändning och oavsiktlig graviditet.

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt Graviditet, Amning och Fertilitet.

### 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.

### Natriumhalt

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 deras prodrugs t.ex. valaciklovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

### Antacida och protonpumpshämmare (PPI)

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

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

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

#### 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 Varningar och försiktighet samt Farmaskokinetik). Försiktighet bör iakttas under samtidig behandling på grund av risken för en minskad effekt av CellCept.

#### Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkas ej av mykofenolatmofetil. Om däremot CsA-behandling avbryts vid samtidig behandling med CellCept, bör en 30%-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPAs enterohepatiska recirkulation, vilket resulterar i minskad MPA-exponering med 30-50% hos njurtransplanterade patienter som behandlades med CellCept och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med CellCept (se även 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  $\beta$ -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 CellCept-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 CellCept 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 CellCept.

#### 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 CellCept.

#### Isavukonazol

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

#### Telmisartan

Samtidig behandling med telmisartan och CellCept 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 uridindifosfat glukuronyltransferas isoform 1A9 (UGT1A9). Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med CellCept med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

#### Ganciklovir

Baserat på resultat av en enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolat och iv ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av CellCept (se 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 CellCept dosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av CellCept och ganciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

#### Orala preventivmedel

Farmakodynamiken och farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte till en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med CellCept (se också Farmakokinetik).

#### Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av CellCept 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 CellCept-dosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt när rifampicin administreras samtidigt.

#### Sevelamer

Vid samtidig administrering av CellCept och sevelamer noterades en minskning av  $C_{\max}$  med 30% och  $AUC_{0-12 \text{ tim}}$  med 25% för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att CellCept 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 CellCept med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

#### Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på CellCept och takrolimus påverkades inte AUC och  $C_{\max}$  av MPA, den aktiva metaboliten till CellCept, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20%-ig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av CellCept (1,5 g 2 gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av CellCept (se även Varningar och försiktighet).

#### Levande vacciner

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

CellCept 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 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 CellCept startar ska fertila kvinnor ha två negativa graviditetstest från 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 litteraturrapporter förekom missbildningar hos 23 till 27% av levande födda barn till kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3% hos levande födda barn i den totala populationen och cirka 4 till 5% hos levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för CellCept 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;
- Agenes av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter).

## Amning

Begränsade data visar att mykofenolsyra utsöndras i bröstmjolk hos människor. På grund av risken för att mykofenolsyra kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är CellCept kontraindicerat hos ammande mödrar (se Kontraindikationer).

## Fertilitet

### Fertila kvinnor

Graviditet under tiden mykofenolat används måste undvikas. Därför måste fertila kvinnor använda minst en form av tillförlitligt preventivmedel (se Kontraindikationer) innan CellCept-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 om de potentiella riskerna med att bli far.

Mykofenolatmofetil hade ingen effekt på fertiliteten hos hanrättor 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 honrättor 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

CellCept har måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

CellCept 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 CellCept i kombination med ciklosporin och kortikosteroider. Det finns också belegg för en ökad frekvens av vissa typer av infektioner (se 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<br>(MedDRA)<br>Klassificering av<br>organsystem                       | Njurtransplantat | Levertransplantat | Hjärttransplantat |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                  | Frekvens         | Frekvens          | Frekvens          |
| <b>Infektioner och infestationer</b>                                             |                  |                   |                   |
| Bakterieinfektioner                                                              | Mycket vanliga   | Mycket vanliga    | Mycket vanliga    |
| Svampinfektioner                                                                 | Vanliga          | Mycket vanliga    | Mycket vanliga    |
| Protozoinfektioner                                                               | Mindre vanliga   | Mindre vanliga    | Mindre vanliga    |
| Virusinfektioner                                                                 | Mycket vanliga   | Mycket vanliga    | Mycket vanliga    |
| <b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> |                  |                   |                   |
| 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           |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                                                   |                  |                   |                   |

| Biverkning<br>(MedDRA)<br>Klassificering av<br>organsystem | Njurtransplantat | Levertransplantat | Hjärtransplantat |
|------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| Anemi                                                      | Mycket vanliga   | Mycket vanliga    | Mycket vanliga   |
| Ren erythrocytopeni                                        | Mindre vanliga   | Mindre vanliga    | Mindre vanliga   |
| Benmärgssvikt                                              | Mindre vanliga   | Mindre vanliga    | Mindre vanliga   |
| Ekkymos                                                    | Vanliga          | Vanliga           | Mycket vanliga   |
| Leukocytos                                                 | Vanliga          | Mycket vanliga    | Mycket vanliga   |
| Leukopeni                                                  | Mycket vanliga   | Mycket vanliga    | Mycket vanliga   |
| Pancytopeni                                                | Vanliga          | Vanliga           | Mindre vanliga   |
| Pseudolymfom                                               | Mindre vanliga   | Mindre vanliga    | Vanliga          |
| Trombocytopeni                                             | Vanliga          | Mycket vanliga    | Mycket vanliga   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                            |                  |                   |                  |
| 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          |
| <b>Psykiska störningar</b>                                 |                  |                   |                  |
| 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          |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>                  |                  |                   |                  |
| 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          |
| <b>Hjärtat</b>                                             |                  |                   |                  |
| Takykardi                                                  | Vanliga          | Mycket vanliga    | Mycket vanliga   |

| Biverkning<br>(MedDRA)<br>Klassificering av<br>organsystem | Njurtransplantat | Levertransplantat | Hjärtransplantat |
|------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| <b>Blodkärl</b>                                            |                  |                   |                  |
| 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   |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>             |                  |                   |                  |
| 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   |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                      |                  |                   |                  |
| 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   |
| <b>Immunsystemet</b>                                       |                  |                   |                  |
| Överkänslighet                                             | Mindre vanliga   | Vanliga           | Vanliga          |
| Hypogammaglobulinemi                                       | Mindre vanliga   | Mycket sällsynta  | Mycket sällsynta |
| <b>Lever och gallvägar</b>                                 |                  |                   |                  |
| Ökade alkaliska fosfataser<br>i blodet                     | Vanliga          | Vanliga           | Vanliga          |

| Biverkning<br>(MedDRA)<br>Klassificering av<br>organsystem             | Njurtransplantat | Levertransplantat | Hjärtransplantat |
|------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| 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          |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                         |                  |                   |                  |
| Akne                                                                   | Vanliga          | Vanliga           | Mycket vanliga   |
| Alopeci                                                                | Vanliga          | Vanliga           | Vanliga          |
| Hudutslag                                                              | Vanliga          | Mycket vanliga    | Mycket vanliga   |
| Hudhypertrofi                                                          | Vanliga          | Vanliga           | Mycket vanliga   |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                           |                  |                   |                  |
| Artralgi                                                               | Vanliga          | Vanliga           | Mycket vanliga   |
| Muskelsvaghet                                                          | Vanliga          | Vanliga           | Mycket vanliga   |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                            |                  |                   |                  |
| 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   |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>     |                  |                   |                  |
| 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 CellCept, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se Varningar och försiktighet). Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärtransplanterade patienter påvisade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

##### Infektioner

Alla patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel löper en ökad risk för bakteriella infektioner, virus- och svampinfektioner (vissa med dödligt förlopp), inklusive de som orsakas av opportunistiska patogener och latent virusreakivering. Risken ökar med total immunsuppressiv belastning (se Varningar och försiktighet). De allvarligaste infektionerna var sepsis, peritonit, meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. De vanligaste opportunistiska infektionerna hos patienter som erhållit CellCept (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 CellCept.

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

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

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med CellCept. 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 CellCept.

#### 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 CellCept-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 CellCept i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt Graviditet.

#### Andningsvägar, bröstkorq och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och lungfibros hos patienter som behandlats med CellCept 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 CellCept 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 efter marknadsintroduktionen som en paradoxal proinflammatorisk reaktion förknippad med mykofenolatmofetil och mykofenolsyra. Dessa kännetecknas av feber, artralgi, artrit, muskelsmärta och förhöjning av inflammatoriska markörer. Fallrapporter från litteraturen visade snabb förbättring efter utsättning av läkemedlet.

### 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/m<sup>2</sup> peroralt 2 gånger dagligen liknade de som observerats hos vuxna patienter som givits 1 g CellCept 2 gånger dagligen. Emellertid var följande behandlingsrelaterade biverkningar mer frekventa hos pediatrika patienter, speciellt hos barn under 6 år: diarré, sepsis, leukopeni, anemi och infektion.

#### Äldre

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunsuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när CellCept utgör en 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](http://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 Varningar och försiktighet). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med CellCept avbrytas eller dosen sänkas (se 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 Farmakokinetik).

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylestern av MPA. MPA är en selektiv, icke-kompetitiv reversibel hämmare av 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 CellCepts immunsupprimerande effekt 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. Maximal plasmakoncentration av MPA minskade dock med 40% vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan överhuvudtaget 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-glukuronid 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 MMFs 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 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 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.

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 CellCept administreras tillsammans med ciklosporin (se avsnitt Interaktioner) och varför plasmakoncentrationerna tenderar att öka över tid jämfört med vad som observeras direkt efter transplantationen.

### Särskilda patientgrupper

#### Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner / grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration <25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28-75% högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 3-6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

#### Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av AUC<sub>0-12 tim</sub> för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan

AUC<sub>0-12 tim</sub> för MPAG var 2-3 gånger högre i den förra gruppen. En övergående ökning av den fria fraktion en och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av CellCept verkar inte vara nödvändig.

#### Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros var MPA-glukuroniderings-processen i levern relativt opåverkad av parenkymal leversjukdom. Effekterna av leversjukdom på dessa processer beror troligen på den särskilda sjukdomen. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär biliär cirros, kan ge en annan effekt.

#### Pediatrisk population

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos 49 pediatrika patienter (ålder 2 till 18 år) som efter njurtransplantation givits 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolatmofetil peroralt 2 gånger dagligen. Denna dos åstadkom AUC-värden för MPA som överensstämde med de som sågs hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit CellCept i en dos av 1 g 2 gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden. AUC-värdena för MPA genom 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 CellCept (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 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av CellCept på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte i en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med CellCept (se också 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<sub>max</sub>) jämfört med den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3-2 gånger högre systemexponering (AUC eller C<sub>max</sub>) 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 det farmakodynamiska verkningssättet, såsom hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro* test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) 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 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 hjärtransplanterade patienter (se Graviditet, Amning och Fertilitet).

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 stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se Biverkningar).

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

### Förteckning över hjälpämnen

#### CellCept kapslar

förgelatiniserad majsstärkelse  
kroskarmellosnatrium  
polyvidon (K-90)  
magnesiumstearat

#### Kapselhölje

gelatin  
indigokarmin (E132)  
gul järnoxid (E172)  
röd järnoxid (E172)  
titandioxid (E171)  
svart järnoxid (E172)  
kaliumhydroxid  
shellack

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Miljöpåverkan

### *Mykofenolatmofetil*

Miljörisk: Användning av mykofenolatmofetil har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Mykofenolatmofetil bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Mykofenolatmofetil har låg potential att bioackumuleras.

### Detaljerad miljöinformation

The assessment is based on the following entries of sales data from IQVIA / LIF - kg consumption 2021:

| Substance             | CAS no.     | M       | kg                          |
|-----------------------|-------------|---------|-----------------------------|
| Mycophenolate mofetil | 128794-94-5 | 433.49  | 3767.3121 (sales data 2021) |
| Mycophenolate sodium  | 37415-62-6  | 342.321 | 103.6668 (sales data 2021)  |

The assessment is made for:

| Substance         | CAS no.    | M       | kg                                                       |
|-------------------|------------|---------|----------------------------------------------------------|
| Mycophenolic acid | 24280-93-1 | 320.339 | 2880.9657 (calculated total sales data 2021 from as MPA) |

| <i>Identification and characterisation</i> |                                                                                                                          |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CAS number                                 | 128794-94-5 mycophenolate mofetil (MPM) [1]<br>37415-62-6 mycophenolate sodium<br>24280-93-1 mycophenolic acid (MPA) [1] |
| Molecular weight                           | 433.49 MPM [1]<br>342.321 mycophenolate sodium<br>320.339 MPA [1]                                                        |
| Brand name                                 | CellCept, CellCept i.v. MPM [1]                                                                                          |
| <i>Physico-chemical properties</i>         |                                                                                                                          |
| Aqueous solubility                         | ≤36 mg/l (ecotoxicity media) MPM [1]<br>24.8 mg/l (OECD 105) MPA [6]                                                     |
| Dissociation constant, pK <sub>a</sub>     | 8.04 - 8.05 MPA [6]                                                                                                      |
| Melting point                              | 93-99 °C MPM [1]<br>141 °C MPA [1]                                                                                       |
| Vapour pressure                            | 2.12E-08 Pa (25 °C) QSAR MPA                                                                                             |
| Boiling point                              | 506.5 °C QSAR MPA                                                                                                        |
| K <sub>H</sub>                             | 3.08E-07 Pa*m <sup>3</sup> /mol QSAR MPA                                                                                 |
|                                            | QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)                                                                      |

#### *Predicted Environmental Concentration (PEC)*

PEC is calculated according to the formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \times 1'000'000'000 \times (100-R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) = 1.37 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 0.349 \mu\text{g/L}$$

Where:

A Sold quantity = 2880.9657 kg/y calculated sales data 2021 as MPA

R Removal rate = 11.69 % calculated with SimpleTreat 4.0 using a primary kbideg of 0.017 h<sup>-1</sup> (OECD 314B) [15]

P Population of Sweden = 10 000 000

V Volume of Wastewater = 200 l/day Default value [2]

D Factor for Dilution = 10 Default value [2]

### ***Predicted No Effect Concentration (PNEC)***

#### **Ecotoxicological Studies**

Green alga (*Raphidocelis subcapitata*): [6]

96 h ErC50 (growth rate) = 0.068 mg/l geometric mean (OECD 201) MPA

96 h ErC10 (growth rate) = 0.012 mg/l geometric mean (OECD 201) MPA

96 h EbC50 (biomass) = 0.017 mg/l geometric mean (OECD 201) MPA

96 h EbC10 (biomass) = 0.008 mg/l geometric mean (OECD 201) MPA

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*): [7]

72 h ErC50 (growth rate) = 0.618 mg/l time-weighted average (OECD 201) MPM

72 h NOErC (growth rate) = 0.085 mg/l time-weighted average (OECD 201) MPM

72 h EbC50 (biomass) = 0.229 mg/l time-weighted average (OECD 201) MPM

72 h NOEbC (biomass) = 0.040 mg/l time-weighted average (OECD 201) MPM

Cyanobacteria (*Anabaena flos-aquae*): [16]

72 h ErC50 (growth rate) = 0.423 mg/l geometric mean (OECD 201) MPA

72 h ErC10 (growth rate) = 0.155 mg/l geometric mean (OECD 201) MPA

72 h EyC50 (yield) = 0.176 mg/l geometric mean (OECD 201) MPA

72 h EyC10 (yield) = 0.085 mg/l geometric mean (OECD 201) MPA

72 h NOEC (overall) = 0.084 mg/l geometric mean (OECD 201) MPA

Water-flea (*Daphnia magna*):

48 h EC50 (immobilisation) = 755 mg/l measured (OECD 202) MPA [6]

48 h NOEC (immobilisation) = 440 mg/l measured (OECD 202) MPA [6]

48 h EC50 (immobilisation) > 27.7 mg/l time-weighted average (OECD 202) MPM [8]

48 h NOEC (immobilisation) = 27.7 mg/l time-weighted average (OECD 202) MPM [8]

Daphnia magna reproduction test:

21 d EC50 (reproduction) 4.29 mg/l mean (OECD 211) MPA [17]

21 d EC10 (reproduction) = 0.929 mg/l mean (OECD 211) MPA [17]

21 d NOEC (reproduction) = 0.630 mg/l mean (OECD 211) MPA [17]

Guppy (*Poecilia reticulata*): [9]

96 h LC50 (mortality) > 0.21 mg/l time-weighted average (OECD 203) MPM

96 h NOEC (mortality) = 0.21 mg/l time-weighted average (OECD 203) MPM

Fish partial life cycle test with zebrafish (*Danio rerio*):

F0 generation

23 d EC10 (survival) 0.0189 mg/l geometric mean (OECD 229/210) MPA [18]

#### F1 generation

34 d EC10 (mortality) 0.0058 mg/l geometric mean (OECD 229/210) MPA [18]

Shortened life-cycle test with zebrafish – an investigation of effects on F0-Reproduction, F1-early-life stages and F1-survival; test performance based on a detailed review paper by the OECD (2008) [19]

Micro-organisms:

14 d NOEC (toxicity control) = 100 mg/l (OECD 301 F) MPM [10]

4 h NOEC = 27.8 mg/l measured initial (ISO 9509) MPM [11]

#### **PNEC Derivation**

*The PNEC is based on the following data:*

PNEC (µg/l) = lowest EC10/10, where 10 is the assessment factor used. An EC10 of 5.8 µg/l for the fish F1 generation in the partial life cycle test has been used for this calculation. [1]

$PNEC = 5.8 \mu\text{g/l} / 10 = 0.58 \mu\text{g/l}$

#### **Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)**

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.349 µg/l MPA

PNEC Predicted No Effect Concentration = 0.58 µg/l MPA

Ratio PEC/PNEC = 0.60 MPA

**PEC/PNEC = 0.349/0.58 = 0.60 for Mycophenolate mofetil/Mycophenolic acid which justifies the phrase 'Use of Mycophenolate mofetil/Mycophenolic acid has been considered to result in low environmental risk.'**

#### **Degradation**

##### **Biotic Degradation**

Ready biodegradability: [10]

4% after 28 days of incubation BOD/ThOD (OECD 301 F) MPM

33% after 28 days of incubation DOC/TOC (OECD 301 F) MPM

100% after 28 days of incubation Parent (OECD 301 F) MPM

not readily biodegradable

Inherent biodegradability: ND

Other degradation information:

21.5 - 60.2% mineralisation to  $^{14}\text{C-CO}_2$  within 64 days in river/water sediments

100% transformation of MPM to metabolites (FDA 3.11) MPM [12]

##### **Biodegradation in activated sludge**

###### Primary degradation

DT50 = 1.7 d (OECD 314B) MPA [15]

$k_{\text{biodeg}} = 0.017 \text{ h}^{-1}$  (OECD 314B) MPA [15]

###### Ultimate degradation

DT50 = 2.9 d (OECD 314B) MPA [15]

$k_{\text{biodeg}} = 0.010 \text{ h}^{-1}$  (OECD 314B) MPA [15]

82% mineralisation ( $^{14}\text{CO}_2$ ) after 28 d (OECD 314B) MPA [15]

##### **Abiotic Degradation**

#### Hydrolysis:

37% (120 h, 22 °C, in the dark) MPM [10]

$k_{\text{Hydrolysis}} = 0.0002 \text{ min}^{-1}$  MPA [14]

#### Photodegradation:

67% (120 h, 22 °C, light) MPM [10]

highly unstable to aquatic photodegradation:  $t_{1/2} = 117 \text{ min}$  (summer) to 420 min (winter; at pH 5;  $t_{1/2} = 40 \text{ min}$  (summer) to 142 min (winter) at pH 7;  $t_{1/2} = 22 \text{ min}$  (summer) to 80 min (winter) at pH 9; natural sunlight, Palo Alto (Calif., USA) (FDA 3.10) MPA [13]

$k_{\text{Sun}} = 0.004 \text{ min}^{-1}$  (Solar Simulator in SOLAR BOX®) MPA [14]

**Mycophenolate mofetil/Mycophenolic acid is not readily degradable. In sediment/water fate systems significant removal (up to >50%) of radio-labelled MPA was noted after 64 days. There is additional evidence for some aquatic photodegradation. In a biodegradation test in activated sludge according to OECD 314B a mineralisation of 82% was observed within 28 days. This justifies the phrase 'Mycophenolate mofetil/Mycophenolic acid is slowly degraded in the environment.'**

#### **Bioaccumulation/Adsorption**

$\log D_{\text{OW}} = 2.28$  (pH 5, 25 °C) (OECD 107) MPA [6]

$= 0.47\text{-}0.48$  (pH 7, 25 °C) (OECD 107) MPA [6]

$= -1.83 \text{ - } -1.54$  (pH 9, 25 °C) (OECD 107) MPA [6]

$K_{\text{OC}} 168\text{-}557 \text{ L/kg}$  (soils) (OECD 106) MPA [3]

$K_{\text{OC}} 30\text{-}37 \text{ L/kg}$  (sludges) (OECD 106) MPA [3]

$\text{BCF} < 10 \text{ L/kg}$  QSAR MPA

**Mycophenolate mofetil/Mycophenolic acid has low potential for bioaccumulation ( $\log K_{\text{OW}} < 4$ ).**

#### **Excretion/metabolism**

Following oral and intravenous dosing, mycophenolate mofetil undergoes complete metabolism to mycophenolic acid (MPA), the active metabolite. Metabolism to MPA occurs presystemically after oral dosing. Mycophenolic acid is metabolised mainly by glucuronyl transferase to glucuronidated metabolites, predominantly the phenolic glucuronide, mycophenolic acid glucuronide (MPAG). MPAG does not manifest pharmacological activity. The minor acyl glucuronide metabolite has pharmacological activity similar to mycophenolic acid. In vivo, MPAG is converted back to MPA via enterohepatic recirculation. The mean elimination half-life for MPA ranges from 8 to 16 hours, while that of the MPAG metabolite ranges from 13 to 17 hours. [4, 5]

#### **PBT/vPvB Assessment**

**P:** Freshwater half-life  $< 0.5 \text{ d}$ , based on photolysis MPA [13]

Sediment half-life ND

Persistence criteria fulfilled? **not P**

**B:** BCF (experimental) ND

alternatively,  $\log D_{\text{OW}}(\text{pH } 7) 0.48$  MPA [6]

Bioaccumulation criteria fulfilled? **no significant bioaccumulation potential**

**T:** chronic NOEC  $< 0.01 \text{ mg/l}$ ? y T criterion fulfilled

CMR substance? y CMR criterion fulfilled [1]



Endocrine-disrupting effects? n not ED  
T criteria fulfilled? **T criteria fulfilled**

**PBT Assessment: not PBT**

## References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2021): Environmental Risk Assessment Summary for Mycophenolate mofetil / Mycophenolic acid.  
<https://www.roche.com/sustainability/environment/environmental-risk-assessment-downloads.htm>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2006/2015): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 June 2006, EMA/CHMP/SWP/447/00 corr 2.
3. Study Report: TOXI-COOP Study no. 812-106-2004: Adsorption study with Mycophenolic acid using the batch equilibrium method, May 2018.
4. DrugBank online. Mycophenolate mofetil. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00688>. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Cheng D, Shrivastava S, Tzur D, Gautam B, Hassanali M. Nucleic Acids Res. 2008 Jan;36 (Database issue): D901-6. PMID: 18048412
5. DrugBank online. Mycophenolic acid. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01024>. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Cheng D, Shrivastava S, Tzur D, Gautam B, Hassanali M. Nucleic Acids Res. 2008 Jan;36 (Database issue): D901-6. PMID: 18048412
6. European Chemicals Agency (ECHA). Registered substances.  
<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>
7. Study Report: BMG Project no. 337/b-05: Mycophenolat-Mofetil, fresh water algal growth inhibition test with *S. cenedesmus subspicatus*, October 2005
8. Study Report: BMG Project no. 337/c-05: Mycophenolat-Mofetil, 48-hour acute toxicity to *D. aphnia magna*, limit test (100 mg/l), October 2005
9. Study Report: BMG Project no. 337/d-05: Mycophenolat-Mofetil, 96-hour acute toxicity to *P. oecilia reticulata* (Guppy), limit test (1.7 mg/l), October 2005
10. Study Report: BMG Project no. 337/a-05: Mycophenolat-Mofetil, ready biodegradability - evaluation of the aerobic biodegradability in an aqueous medium: manometric respirometry test, October 2005
11. Study Report: BMG Project no. 1159/d-06: Mycophenolat-Mofetil (wet-milled suspension), Test for assessing the inhibition of nitrification of activated sludge microorganisms: nitrification inhibition test, December 2006
12. Study Report: ABC Project no. 41485: Aerobic Biodegradation of 14C Mycophenolate Mofetil in River Water and Sediments (Metabolism Test), June 1995
13. Study Report: Syntex Project no. IAR WP3442: Photolysis of Mycophenolic Acid in Aqueous Buffers, July 1994
14. Franquet-Griell H, Medina A, Sans C, Lacorte S. 2017. Biological and photochemical degradation of cytostatic drugs under laboratory conditions. J Hazard Mater. 323(Pt A):319-328
15. Study Report: ECT Study no. 17AZ2BW: Mycophenolic acid, [carboxyl-14C]: A study on the biodegradation in activated sludge, December 2017
16. Study Report: ECT Study no. 16AZ3AB: Mycophenolic acid: A study on the toxicity to blue-green algae (*Anabaena flos-aquae*), September 2017
17. Study Report: ECT Study no. 16AZ9DB: Mycophenolic acid: A study on the chronic toxicity to *Daphnia magna*, January 2018
18. Study Report: ECT Study no. 17AZ1FZ: Mycophenolic acid: A shortened life-cycle test with Zebrafish - investigation of effects on F0-reproduction, F1-early-life stages and F1-survival, October 2018

19. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2008): Series on testing and assessment, number 95. Detailed review paper on fish life-cycle tests

## Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år.

Förvaras vid högst 25° C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Kapsel, hård 250 mg* avlång, blå/brun, märkt med CellCept 250 i svart på överdelen och Roche på underdelen

100 styck blister, 520:78, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Kapsel, hård 250 mg