

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Myfenax 500 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Svagt lila, ovala, filmdragerade, präglade med 'M500' på ena sidan och den andra sidan tom.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Njurtransplantation

Vuxna

Den orala dosen av Myfenax bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Rekommenderad dos är 1 g givet 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

Pediatrik population från 2 till 18 år

Rekommenderad dos av mykofenolatmofetil är 600 mg/m^2 givet peroralt 2 gånger dagligen (maximalt 2 g per dygn). Myfenax tabletter bör endast förskrivas till patienter med en kroppsytta på minst $1,5 \text{ m}^2$, i en dos av 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkningen.

Pediatrik population < 2 år)

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

Hjärttransplantation

Vuxna

Den orala dosen av Myfenax bör initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation. Rekommenderad dos vid hjärttransplantation är 1,5 g givet 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för hjärttransplanterade barn.

Levertransplantation

Vuxna

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

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för levertransplanterade barn.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Rekommenderad dos för äldre patienter är 1 g 2 gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g givet 2 gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

Nedsatt njurfunktion

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25/ml/min/1,73 m²), ska 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 avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med kronisk njurinsufficiens.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom. Inga data finns tillgängliga avseende hjärtransplanterade 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 behandlingen med Myfenax behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen av Myfenax efter hjärtransplantatavstötning. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

Administreringsätt

Oral administrering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör Myfenax tabletter inte krossas.

4.3 Kontraindikationer

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

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

Myfenax-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.6).

Myfenax ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).

Myfenax ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

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

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Myfenax, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati 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.

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 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med Myfenax bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan sättas i samband med Myfenax som sådant, annan samtidig användning av läkemedel, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar Myfenax bör kontrolleras med avseende på 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 neutrofiler $< 1,3 \times 10^3$ /mikroliter) så är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med Myfenax behandlingen.

Fall av aplasi av röda blodkroppar (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 Myfenax-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplantat ska förändringar i Myfenax-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

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

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

Gastrointestinalt

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

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

Interaktioner

Försiktighet bör 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 mykofenolatmofetil minskar (se även avsnitt 4.5). Terapeutisk läkemedelsövervakning av MPA kan vara lämplig 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).

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

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

Särskilda patientgrupper

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

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45 % till 49 %) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23 % till 27 %) har rapporterats efter exponering för MMF under graviditet. Därför är Myfenax kontraindicerat vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga patienter måste göras medvetna om riskerna och de måste följa rekommendationerna som anges i avsnitt 4.6 (t.ex.

preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med mykofenolat. Läkare ska säkerställa att kvinnor som tar mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera sin läkare om det finns risk för graviditet.

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

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

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att tillhandahålla ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen startar samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig

patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

Hjälpämne

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir

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

Antacida och protonpumpshämmare (PPI)

Minskad exponering för MPA har observerats när antacida, såsom magnesium och aluminiumhydroxider, och PPI, inklusive lansoprazol och pantoprazol, administrerades med mykofenolatmofetil. Vid jämförelse av andelen transplantatavstötningar eller andelen transplantatförluster hos patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och som tog PPI jämfört med patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och som inte tog PPI, kunde ingen signifikant skillnad ses. Dessa data stöder extrapolering av detta fynd till alla antacida eftersom minskningen i exponering när mykofenolatmofetil administrerades tillsammans med magnesium och aluminiumhydroxider är betydligt mindre än när mykofenolatmofetil administrerades tillsammans med PPI.

Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet (t.ex. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

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

Kolestyramin

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

Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A påverkas ej av mykofenolatmofetil.

Om däremot behandling med ciklosporin avbryts vid samtidig behandling med Myfenax, 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 mykofenolatmofetil och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte interfererar med MPAs enterohepatiska kretslopp.

Antibiotika som eliminerar β -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t.ex. aminoglykosid, 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 av Myfenax-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på

transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort efter antibiotikabehandling.

Norfloxacin och metronidazol

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

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

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

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

Isavukonazol

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

Orala preventivmedel

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

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av mykofenolatmofetil och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA (AUC_{0-12h}) med 18 % till 70 %. Det rekommenderas att koncentrationnivåerna för MPA kontrolleras

och att Myfenax-dosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt vid samtidig administrering av rifampicin.

Sevelamer

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

Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på mykofenolatmofetil och takrolimus påverkades inte AUC och C_{\max} av MPA, den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil, signifikant vid samtidig administrering av takrolimus. Däremot förelåg en cirka 20 % ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av mykofenolatmofetil (1,5 g taget 2 gånger/dygn, morgon och kväll) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4).

Levande vacciner

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

Myfenax 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 Myfenax 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 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 ska rådas att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

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

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

till 5 % hos levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

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

- Öronmissbildningar (t.ex. att ytter- örat 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 i av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Studier har visat att mykofenolatmofetil utsöndras i mjölken hos diande råttor. Det är okänt om denna substans utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för att mykofenolatmofetil kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är Myfenax kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

Män

Begränsade kliniska data tyder inte på en ökad risk för missbildning eller missfall efter att fadern exponerats för mykofenolatmofetil.

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

Därför rekommenderas följande försiktighetsåtgärder: sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel under tiden den manliga patienten behandlas och i minst 90 dagar efter

att mykofenolatmofetil avslutats. Fertila manliga patienter ska göras medvetna om och diskutera de potentiella riskerna med att bli far med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på effekten av förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Den farmakodynamiska profilen och de biverkningar som har rapporterats tyder på att en trafikvarning i samband med behandling med Myfenax är obefogad.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar avser biverkningar rapporterade från kliniska prövningar:

De viktigaste biverkningarna i samband med mykofenolatmofetil-behandling i kombination med ciklosporin och kortikosteroider är diarré, leukopeni, sepsis och kräkningar samt en ökad frekvens av vissa infektioner (se avsnitt 4.4).

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4).

Lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 0,6 % av de patienter som erhölet mykofenolatmofetil (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under

ett år. Hudcancer (exkl. melanom) inträffade hos 3,6 % av patienterna; andra typer av maligniteter förekom hos 1,1 % av patienterna. 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.

Opportunistiska infektioner

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter och kan relateras till total immunosuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektioner hos patienter som erhållit mykofenolatmofetil (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur- (data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, cytomegalovirus (CMV) viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%.

Pediatrik population

Typ och frekvens av biverkningar i en klinisk prövning, med 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 den pediatrika populationen, 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 cytomegalovirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när Myfenax utgör del av immunosupprimerande kombinationsterapi.

Övriga biverkningar

I tabellen nedan redovisas de biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till mykofenolatmofetil, som rapporterats hos $\geq 1/10$ och hos $\geq 1/100$, $< 1/10$ av patienterna som behandlats med mykofenolatmofetil i kontrollerade njur- (data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier.

Biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till mykofenolatmofetil, som rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kliniska njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier i kombination med ciklosporin och kortikosteroider

Inom klassificeringen av organsystem redovisas biverkningarna under rubriker som anger frekvensområde med följande kategorier: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynt ($\leq 1/10\ 000$), ej känd (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Biverkningar
-------------------------------	--------------

Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Sepsis, gastrointestinal candidainfektion, urinvägsinfektion, herpes simplex, herpes zoster
	Vanliga	Pneumoni, influensa, luftvägsinfektion, candidainfektion i luftvägarna, gastrointestinal infektion, candidainfektion, gastroenterit, infektion, bronkit, faryngit, sinuit, hudsvamp, candidainfektion i huden, vaginal candidainfektion, rinit
Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad (inkl. cystor och polyper)	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Hudcancer, godartad hudtumör
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Leukopeni, trombocytopeni, anemi
	Vanliga	Pancytopeni, leukocytos

Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Acidos, hyperkalemi, hypokalemi, hyperglykemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperurikemi, gikt, anorexi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Agitation, förvirringstillstånd, depression, ångest, onormala tankar, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Krampanfall, hypertension, tremor, sömnighet, muskelsvaghetsyndrom, yrsel, huvudvärk, parestesi, smakstörning
Hjärtat	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanliga	-
	Vanliga	

		Hypotension, hypertension, vasodilatation
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Utgjutning i lungsäcken, dyspné, hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkning, magsmärtor, diarré, illamående
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, peritonit, ileus, kolit, magsår, duodenalsår, gastrit, esofagit, stomatit, obstipation, dyspepsi, flatulens, rapning
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Hepatit, ikterus, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Hudhypertrofi, hudutslag, akne, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Artralgi
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	-
	Vanliga	

		Ödem, feber, frossbrytningar, smärta, sjukdomskänsla, asteni
Undersökningar	Mycket vanliga	-
	Vanliga	Förhöjda leverenzymmer, förhöjt blodkreatinin, förhöjt LDH (laktatdehydrogenas) i blodet, förhöjd blodurea, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Observera: 501 (2 g mykofenolatmofetil per dag), 289 (3 g mykofenolatmofetil per dag) och 277 (2 g intravenöst/3 g oralt mykofenolatmofetil per dag) patienter behandlades i Fas III studier för profylax mot avstötning vid njur-, hjärt- respektive levertransplantation.

Följande biverkningar avser erfarenheter av biverkningar efter marknadsintroduktion

De typer av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av mykofenolatmofetil är desamma som setts i de kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudierna. Tillkomna biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen beskrivs nedan med frekvensen angiven i parentes om den är känd.

Gastrointestinala

Gingivalhyperplasi ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), kolit inklusive cytomegaloviruskolit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), pankreatit ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) och villi intestinales atrofi.

Infektioner

Allvarliga och livshotande infektioner inkluderande meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. 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 Myfenax.

Agranulocytos ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får Myfenax (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssuppression har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil, i några fall med dödligt förlopp.

Blodet och lymfsystemet

Fall av aplasi av röda blodkroppar (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4). Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en "vänsterförskjutning" ("left shift") i mognaden av neutrofiler vid undersökningar av blodprover, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får Myfenax.

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden

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

Medfödda störningar

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade 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 (ingen känd frekvens).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel (ingen känd frekvens).

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel,
ATC-kod: L04AA06.

Verkningsmekanism

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliseras mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan mykofenolatmofetils immunsupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförsel, baserat på MPA AUC, är 94 % räknat i förhållande till intravenös mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA-AUC) av mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g givet 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.

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 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 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 mikrogram/ml) försvinner däremot små mängder av MPAG. Genom att interferera med enterohepatisk cirkulation av läkemedlet minskar gallsyrabindare såsom kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

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

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner/ grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1.73 m²) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28–75% högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 3–6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej

gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Inga data finns tillgängliga för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens.

Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av AUC (0-12 timmar) för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan AUC (0-12 timmar) 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 Myfenax verkar inte vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades ej MPA-glukuronideringsförmågan. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallcirros, kan emellertid ge en annan effekt.

Pediatrik population

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos 49 pediatrika patienter (ålder 2 till 18 år) som efter njurtransplantation givits 600 mg/m² mykofenolatmofetil peroralt 2 gånger dagligen. Denna dos åstadkom AUC-värden för MPA som överensstämde med de som sågs hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit mykofenolatmofetil 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 eftertransplantation.

Äldre

På äldre patienter (≥ 65 år) är farmakokinetiken av mykofenolat ej formellt utvärderad.

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 på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av luteiniserings hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Två genotoxiska tester (*in vitro* muslymfomtest och *in vivo* mikrokärntest med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till 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 ej fertiliteten hos hanråttor efter perorala doser 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). Perorala doser på 4.5 mg/kg/dygn orsakade, i en fertilitets- och reproduktionsundersökning på honråttor, missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocefalus) hos första generationen avkomma utan att vara toxisk för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och cirka en tredjedel av 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 på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocefalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt

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 hjärttransplanterade patienter (se avsnitt 4.6).

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 avsnitt 4.8).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Povidon K-30

Magnesiumstearat

Kroskarmellosnatrium

Tabletthölje

Hypromellos (HPMC 2910)

Titandioxid (E171)

Makrogol (PEG 400)

Talk

Indigokarmin (E132)

Järnoxid svart (E172)

Järnoxid röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparenta PVC/PVdC aluminium blister, om 50 eller 100 eller 50 x 1 tabletter per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/438/003 (50 tabletter)

EU/1/07/438/004 (150 tabletter)

EU/1/07/438/005 (50 x 1 tabletter)

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 21 februari 2008

Förnyat godkännande: 19 november 2012

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

september 2018.

Ytterligare information om detta läkemedel finns Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>