

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

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Myfortic 180 mg enterotabletter

Myfortic 360 mg enterotabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 180 mg respektive 360 mg mykofenolsyra (som natriummykofenolat)

Hjälpämne med känd effekt:

Vattenfri laktos: 45 mg respektive 90 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Enterotablett

180 mg: Ljusgrön, filmdragerad, rund tablett med fasad kant och präglad "C" på ena sidan.

360 mg: Ljust orangeröd, filmdragerad, oval tablett och präglad "CT" på ena sidan.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myfortic är indicerat som profylax mot akut transplantatavstötning hos vuxna patienter efter njurtransplantation. Myfortic ska användas i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Myfortic ska inledas och pågå under ledning av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling i samband med organtransplantation.

Dosering

Rekommenderad dos är 720 mg två gånger dagligen (1440 mg per dag). Denna dos av natriummykofenolat motsvarar 1 g mykofenolatmofetil två gånger dagligen (2 g per dag) uttryckt i mykofenolsyra (MPA)-ekvivalenter.

För ytterligare information om motsvarande terapeutiska doser av natriummykofenolat och mykofenolatmofetil, se avsnitt 4.4 och 5.2.

Initialdosen av Myfortic bör ges inom 72 timmar efter transplantationen.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar har inte fastställts. Begränsade farmakokinetiska data för barn som njurtransplanterats finns tillgängliga (se avsnitt 5.2).

Äldre

Rekommenderad dos hos äldre är 720 mg två gånger dagligen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med fördröjd funktionsstart i njurtransplantatet, postoperativt, behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2). Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet $<25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ska följas noggrant och dygnsdosen Myfortic ska inte överstiga 1440 mg.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos njurtransplanterade patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Behandling under transplantatavstötning

Avstötning av njurtransplantatet leder inte till förändringar i farmakokinetiken för MPA. Avbrott i behandlingen eller dosjustering är inte nödvändig.

Administreringsätt

Myfortic kan tas oberoende av måltid, men patienten måste välja att antingen ta dosen vid måltid eller mellan måltiderna och sedan fortsätta med det valda alternativet, för att absorptionen ska förbli densamma (se avsnitt 5.2).

Myfortic enterotabletter bör inte krossas eftersom det magsaftsresistenta höljet då förstörs. I de fall när det är nödvändigt att krossa Myfortic tabletter, undvik inandning av pulvret eller direktkontakt av pulvret på hud och slemhinnor. Vid sådan kontakt ska det berörda området tvättas noggrant med tvål och vatten; ögonen sköljs med rent vatten. Detta på grund av mykofenolats teratogena effekter.

4.3 Kontraindikationer

Myfortic ska inte användas av patienter som är överkänsliga mot natriummykofenolat, mykofenolsyra eller mykofenolatmofetil eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).

Myfortic ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder mycket effektiva preventivmedelsmetoder.

Behandling med Myfortic ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att ett negativt graviditetstest utesluter oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.6).

Myfortic ska inte användas vid graviditet såvida det inte finns någon annan lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).

Myfortic ska inte ges till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter, som får immunsuppressiv behandling med en kombination av flera läkemedel, inkluderat Myfortic, har ökad risk att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt på huden (se avsnitt 4.8). Risken tycks vara relaterad till den immunsuppressiva behandlingens intensitet och duration snarare än till användning av något specifikt preparat. För att minimera risken för hudcancer rekommenderas att begränsa sol- och UV-ljusexponering genom att bära skyddande klädsel och använda solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Patienter som får Myfortic ska instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller andra tecken på benmärgssuppression.

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel löper ökad risk för opportunistiska infektioner (virala, bakteriella, svamp- och protozoiska infektioner), dödliga infektioner och sepsis (se avsnitt 4.8). De opportunistiska infektionerna omfattar bl a BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa infektioner har ofta ett samband med en hög immunsuppressiv belastning, och kan leda till allvarliga tillstånd eller dödlig utgång. Detta bör läkare överväga som differentialdiagnoser av immunsupprimerade patienter där njurfunktion eller neurologiska symtom försämras.

Det har förekommit rapporter med hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som får Myfortic i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I vissa av dessa fall har byte från MPA-derivat till ett alternativt immunsuppressivt läkemedel resulterat i normaliserade nivåer av serum-IgG. Patienter som får Myfortic och som utvecklar återkommande infektioner bör få nivån av immunglobulin i serum mätt. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn tagen till de potenta cytostatiska effekterna som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det har förekommit rapporter med bronkiektasi hos patienter som fått Myfortic i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I vissa av dessa fall har byte från MPA-derivat till annat immunsuppressivt läkemedel resulterat i förbättring av

respiratoriska symtom. Risken med bronkiektasi kan kopplas till hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det har också förekommit enstaka rapporter på interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.8). Hos patienter som utvecklar ihållande pulmonella symtom såsom hosta och dyspné rekommenderas undersökning för att upptäcka eventuell underliggande interstitiell lungsjukdom.

Reaktivering av hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV) har rapporterats hos patienter som behandlats med immunosuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolsyra(MPA)-derivaten Myfortic och mykofenolatmofetil (MMF). Monitorering av kliniska och laboratoriska tecken på aktiv HBV- eller HCV-infektion rekommenderas hos infekterade patienter.

Fall av ren erythrocytopeni (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med MPA-derivat (mykofenolatmofetil och natriummykofenolat inkluderat) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel.

Mekanismen för MPA-derivatinducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om behandlingen upphör. Hos transplanterade ska förändringar i Myfortic-behandlingen endast ske under övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som får Myfortic ska regelbundet kontrolleras med avseende på blodrubbningar (t ex neutropeni eller anemi – se avsnitt 4.8), vilken kan ha samband med själva mykofenolsyran (MPA), samtidig medicinering, virusinfektion eller en kombination av dessa orsaker. Patienter som behandlas med Myfortic ska kontrolleras med fullständig 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 blodrubbning uppkommer (t ex neutropeni med absolut antal neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$ eller anemi) bör man överväga att göra ett avbrott eller avsluta behandlingen med Myfortic.

Patienterna bör upplysas om att vaccination, under behandling med MPA, kan vara mindre effektiv och användning av levande, försvagat vaccin ska undvikas (se avsnitt 4.5). Vaccination mot influensa kan vara värdefullt. Förskrivare bör följa nationella riktlinjer för influensavaccination.

Eftersom MPA-derivat har satts i samband med en ökad incidens av negativa effekter i mag-tarmkanalen, inkluderande sällsynta fall av sår i mage-tarmsystemet, blödningar och perforation, ska Myfortic ges med försiktighet till patienter med aktiv, allvarlig sjukdom i mag-tarmkanalen.

Det rekommenderas att Myfortic inte administreras samtidigt med azatioprin eftersom samtidig administrering av dessa läkemedel inte har utvärderats.

Eftersom mykofenolsyra (som natriumsalt; Myfortic) och mykofenolatmofetil (CellCept) har olika farmakokinetiska profiler bör inte dessa läkemedel bytas ut mot eller ersätta varandra godtyckligt. Myfortic har administrerats tillsammans med kortikosteroider och ciklosporin.

Det finns begränsad erfarenhet av dess användning tillsammans med induktionsterapier som t ex anti-T-lymfocytglobulin eller

basiliximab. Effekt och säkerhet vid användning av Myfortic tillsammans med andra immunsuppressiva medel (t ex takrolimus) har inte undersökts.

Myfortic innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Samtidig administrering av Myfortic och läkemedel som påverkar den enterohepatiska cirkulationen, t ex kolestyramin eller aktivt kol, kan resultera i subterapeutisk systemexponering och minskad effekt.

Myfortic är en IMPDH-hämmare (inosinmonofosfatdehydrogenashämmare). Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällsynt ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhans och Kelley-Seegmillers syndrom.

Behandling med Myfortic bör inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest har utförts. Effektiv antikonception måste användas innan behandling med Myfortic påbörjas, under behandling med Myfortic och under 6 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

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 av mykofenolatmofetil under graviditet. Myfortic är därför

kontraindicerat vid graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga patienter måste upplysas om riskerna och följa rekommendationerna i avsnitt 4.6. (t.ex. preventivmetoder, graviditetstest) före, under och efter behandling med Myfortic. Läkare ska säkerställa att kvinnor som tar mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet av 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 Myfortic-behandlingen startar, under behandlingen 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 påbörjas samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om risken för fosterskador och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande interaktioner har rapporterats mellan mykofenolsyra (MPA) och andra läkemedel.

Aciklovir och ganciklovir

Risken för benmärgssuppression hos patienter som får både Myfortic och aciklovir eller ganciklovir har inte studerats. Ökade nivåer av mykofenolsyraglukuronid (MPAG) och aciklovir/ganciklovir kan förväntas när aciklovir/ganciklovir och Myfortic administreras samtidigt, möjligen som ett resultat av kompetition om den tubulära utsöndringsvägen. Ändringarna i MPAGs farmakokinetik är osannolikt av klinisk betydelse hos patienter med normal njurfunktion. Vid nedsatt njurfunktion finns

risk för förhöjda koncentrationer av MPAG och aciklovir/ganciklovir i plasma varför dosrekommendationerna för aciklovir/ganciklovir bör följas och patienterna noggrant bör observeras.

Gastroprotektiva läkemedel

Antacida innehållande magnesium och aluminium:

AUC och C_{\max} för MPA har visats minska med cirka 37 % respektive 25 %, när en enstaka dos antacida innehållande magnesium-aluminium ges samtidigt med Myfortic. Enstaka doser av antacida innehållande magnesium-aluminium kan användas periodvis för behandling av tillfällig dyspepsi. Kontinuerlig, daglig användning av antacida innehållande magnesium-aluminium tillsammans med Myfortic rekommenderas inte på grund av risken för minskad exponering av mykofenolsyra och reducerad effekt.

Protonpumpshämmare

Ingen förändring i MPAs farmakokinetik observerades hos friska frivilliga efter samtidig administrering av Myfortic och pantoprazol när 40 mg getts två gånger dagligen under fyra föregående dagar. Inga data avseende andra protonpumpshämmare givna med hög dos finns tillgängliga.

Orala antikonceptionsmedel

Interaktionsstudier med mykofenolatmofetil och orala antikonceptionsmedel tyder inte på någon interaktion. Utifrån MPAs metabola profil borde inga interaktioner förväntas mellan Myfortic och orala antikonceptionsmedel.

Kolestyramin och läkemedel som binder gallsyror

Försiktighet ska iakttas vid samtidig medicinering med läkemedel som binder gallsyror, t ex resiner eller aktivt kol för oralt bruk, eftersom det finns risk för att effekten av Myfortic kan reduceras.

Ciklosporin

Någon påverkan på farmakokinetiken av ciklosporin vid steady-state dosering av Myfortic kunde inte visas, hos stabila njurtransplanterade patienter. Det har visats att när ciklosporin ges tillsammans med mykofenolatmofetil reduceras exponeringen av MPA. När ciklosporin ges tillsammans med Myfortic kan koncentrationen av MPA också minska (med cirka 20 %, enligt extrapolering från data för mykofenolatmofetil) men den exakta graden av minskning är okänd eftersom interaktionen inte har studerats. Den rekommenderade dosen av Myfortic förändras dock inte av denna interaktion, eftersom effektstudierna genomfördes i kombination med ciklosporin. Vid avbrytande eller utsättande av ciklosporin ska dosen MPA ånyo bedömas beroende på typ av immunsuppressiv terapi.

Takrolimus

I en kalcineurin-cross-over-studie bestämdes Myfortics farmakokinetik vid steady state hos stabila njurtransplanterade patienter vid såväl Sandimmun Neoral-behandling som vid takrolimus-behandling. Genomsnittlig AUC för MPA var 19 % högre (90 % CI: -3, +47) vid takrolimus-behandling jämfört med Sandimmun Neoral-behandling. Omvänt var genomsnittlig AUC för MPAG cirka 30 % lägre (90 % CI: 16, 42) vid takrolimus-behandling jämfört med vid Sandimmun Neoral-behandling. Dessutom fördubblades MPA AUC variabiliteten för enskild patient när Sandimmun Neoral-behandling ersattes med takrolimus-behandling. Läkare bör vara medvetna om denna

ökning både för MPA AUC och variabilitet och justering av Myfortic-dosen bör styras av den kliniska situationen. Noggrann klinisk övervakning bör utföras när ett byte från en kalcineurinhämmare till en annan planeras.

Levande försvagade vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunförsvar. Antikroppssvaret på andra vacciner kan vara reducerat.

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 Myfortic-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

Myfortic är kontraindicerat under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling tillgänglig för att förebygga avstötning av transplantatet. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

Fertila kvinnliga patienter måste upplysas om den ökade risken för missfalloch medfödda missbildningar i början av behandlingen och måste få råd om hur graviditet förebyggs och planeras.

Innan behandling med Myfortic påbörjas 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 av allagraviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienterna ska instrueras att omedelbart kontakta sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark humanteratogen, med ökad risk för spontanaborter och medföddamissbildningar i händelse av exponering under graviditet:

- Spontana aborter har rapporterats hos 45 till 49 % av gravida kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil, jämfört med en rapporterad frekvens 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 foster hos kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3 % av levande födda i den totala befolkningen och cirka 4 till 5

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

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för Myfortic i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditeten.

Följande missbildningar var de oftast 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. esofagusatresi)
- missbildningar i nervsystemet såsom spina bifida
- missbildningar på njurarna.

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- mikroftalmi
- kongenital choroid plexus cysta
- septum pellucidum agenesi
- agenesi av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

Amning

MPA utsöndras i mjölk hos lakterande råttor. Det är okänt huruvida detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk hos människa. På grund av risken för allvarliga biverkningar av MPA hos barn som ammas är Myfortic kontraindicerat för ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med Myfortic hos människor för att utvärdera effekt på fertilitet. I en studie sågs inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg respektive 20 mg/kg (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Verkningsmekanismen och den farmakodynamiska profilen samt rapporterade biverkningar visar att sådan effekt är osannolik.

4.8 Biverkningar

Följande oönskade effekter omfattar biverkningar som rapporterats i kliniska studier:

Maligniteter

Patienter, som får kombinationsbehandling med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolsyra (MPA), har ökad risk att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt på huden (se avsnitt 4.4). Lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 2 nytransplanterade patienter (0,9 %) och hos 2 underhållsbehandlade patienter (1,3 %) som fått Myfortic i upp till 1 år. Hudcancer (exklusive melanom) förekom hos 0,9 % av de nytransplanterade patienterna och hos 1,8 % av de underhållsbehandlade patienterna som fick Myfortic i upp till 1 år. Andra typer av maligniteter uppträdde hos 0,5% av de nytransplanterade patienterna och hos 0,6 % av de underhållsbehandlade patienterna.

Opportunistiska infektioner

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter. Risken ökar med den totala immunsuppressiva belastningen (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektionerna hos njurtransplanterade patienter, som fått Myfortic tillsammans med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade kliniska studier hos nytransplanterade patienter som följts i 1 år, var cytomegalovirus (CMV), candidainfektion och herpes simplex. CMV-infektion (serologi, viremi eller sjukdom) rapporterades hos 21,6 % av nytransplanterade respektive 1,9 % av underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter.

Äldre

Äldre patienter har generellt sett en ökad risk för biverkningar av immunsuppressiva läkemedel.

Andra biverkningar

Tabell 1 nedan omfattar biverkningar som möjligen eller sannolikt är relaterade till Myfortic och som rapporterats i de kontrollerade kliniska studierna på njurtransplanterade patienter som fick Myfortic i dosen 1440 mg per dygn under 12 månader tillsammans med ciklosporin och kortikosteroider. Listan följer MedDRA-databasen om klassificering av organsystem.

Biverkningar är listade enligt följande kategorier:

Mycket vanlig	($\geq 1/10$)
Vanlig	($\geq 1/100$ och $< 1/10$)
Mindre vanlig	($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$)
Sällsynt	($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynt	($< 1/10\ 000$)

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Mycket vanlig	Virusinfektioner, bakterieinfektioner, svampinfektioner
Vanlig	Övre luftvägsinfektioner, lunginflammation
Mindre vanlig	Sårinfektion, sepsis*, osteomyelit*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Mindre vanlig	Hudpapillom*, basalcellscancer*, Kaposi sarkom*, lymfoproliferativ sjukdom, skivepitelcancer*
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanlig	Leukopeni
Vanlig	Anemi, trombocytopeni
Mindre vanlig	Lymfopeni*, neutropeni*, lymfadenopati*
Metabolism och nutrition	
Mycket vanlig	Hypokalcemi, hypokalemi, hyperurikemi
Vanlig	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Mindre vanlig	Anorexi, hyperlipidemi, diabetes mellitus*, hyperkolesterolemi*, hypofosfatemi
Psykiska störningar	
Vanlig	Ångest
Mindre vanlig	

	Abnorma drömmar*, vanföreställd perception*, sömlöshet*
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanlig	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanlig	Tremor
Ögon	
Mindre vanlig	Konjunktivit*, dimsyn*
Hjärtat	
Mindre vanlig	Takykardi, ventrikulära extrasystolier
Blodkärl	
Mycket vanlig	Hypertoni
Vanlig	Hypotoni
Mindre vanlig	Lymfocele*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanlig	Hosta, dyspné
Mindre vanlig	Interstitiell lungsjukdom, lungstas*, väsande andning*, lungödem*
Magtarmkanalen	
Mycket vanlig	Diarré
Vanlig	Uppspänd buk, buksmärta, förstoppning, dyspepsi, flatulens, gastrit, illamående, kräkningar
Mindre vanlig	Ömhet i buken, gastrointestinal blödning, rapning, dålig andedräkt*, ileus*, munsår*, esofagit*, subileus*,

	missfärgning av tunga*, muntorrhet*, gastroesofagal reflux*, gingivahyperplasi*, pankreatit, obstruktion i ductus parotideus*, peptiskt sår*, peritonit*
Lever och gallvägar	
Vanlig	Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	
Vanlig	Akne, klåda
Mindre vanlig	Alopecia
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanlig	Artralgi
Vanlig	Myalgi
Mindre vanlig	Artrit*, ryggsmärta*, muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Vanlig	Förhöjt kreatininvärde
Mindre vanlig	Hematuri*, njurtubilinekros*, urinrörsförträngning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanlig	Impotens*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanlig	Asteni, trötthet, perifert ödem, pyrexia
Mindre vanlig	Influensaliknande sjukdom, ödem i benen*, smärta, rigor*, törst*, svaghet*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	

Mindre vanlig	Blåmärken*
---------------	------------

* Händelse rapporterad från endast en patient (av 372).

Anmärkning: njurtransplanterade patienter behandlades med 1440 mg Myfortic dagligen i upp till ett år. Biverkningsmönstret var likartat hos både den nytransplanterade patientpopulationen och den underhållsbehandlade patientpopulationen, men frekvensen tenderade att vara lägre hos de underhållsbehandlade patienterna.

Utslag och agranulocytos har identifierats som biverkningar från erfarenhet efter att läkemedlet börjat marknadsföras.

Ytterligare biverkningar som kan tillskrivas MPA-derivat som klasseffekt är följande:

Infektioner och infestationer: Allvarliga, ibland livshotande infektioner, inklusive meningit, infektiös endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. Fall av BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Myfortic (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet: Neutropeni, pancytopeni.

Fall av ren erythrocyt aplasi (Pure Red Cell Aplasia; PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med MPA-derivat (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet: Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får Myfortic i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Det har förekommit enstaka rapporter om interstitiell lungsjukdom hos patienter som behandlats med Myfortic i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Det har även förekommit rapporter om bronkiektas i vid kombination med andra immunsuppressiva läkemedel.

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

Magtarmkanalen: Kolit, CMV-gastrit, tarmperforation, magsår, duodenalsår.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden: Fall av spontanabort har rapporterats hos patienter som exponerats för mykofenolat, framför allt under första trimestern (se avsnitt 4.6).

Medfödda skador: Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som

exponerats för mykofenolati kombination med andra immunsuppressiva medel, (se avsnitt 4.6).

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

Avsiktig och oavsiktig överdosering med Myfortic har rapporterats, men alla patienter har inte fått relaterade biverkningar. I de fall av överdosering där biverkningar rapporterats omfattas händelserna av den kända säkerhetsprofilen för klassen (huvudsakligen bloddyskrasi, sepsis) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Dialys kan användas för att avlägsna den inaktiva metaboliten MPAG men förväntas inte avlägsna kliniskt signifikanta mängder av MPA, den aktiva beståndsdel. Detta beror i hög grad på MPAs mycket höga plasmaproteinbindning, 97%. Genom att ingripa i det enterohepatiska kretsloppet av MPA kan gallsyrabindande resiner, som t ex kolestyramin, reducera den systemiska exponeringen för MPA.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressivum, ATC-kod:
L04AA06

Mykofenolsyra (MPA) är en potent, selektiv, icke-kompetitiv och reversibel hämmare av inosinmonofosfatdehydrogenas och hämmar därför nysyntesen av guanosinnukleotid 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 för puriner, har MPA en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av natriummykofenolat efter oral administrering är betydande. På grund av tablettens magsaftresistenta dragering var tiden till maximal MPA-koncentration (T_{max}) 1,5-2 timmar. Cirka 10 % av alla farmakokinetikprofiler uppmätta på morgonen visade ett fördröjt T_{max} , ibland upp till flera timmar, utan någon förväntad påverkan på dygnsexponeringen av MPA.

Hos stabila njurtransplanterade patienter, som hade ciklosporinbaserad immunsuppression, var den gastrointestinala absorptionen av MPA 93% och absolut biotillgänglighet 72 %. Myfortics farmakokinetik är proportionell mot dosen och linjär över det studerade dosintervallet 180 mg till 2160 mg.

Den systemiska exponeringen (AUC) för MPA, som är den farmakokinetiska parameter som är främst relaterad till effekt, påverkades inte vid intag av 720 mg Myfortic tillsammans med en fettrik måltid (55 g fett, 1000 kalorier) i jämförelse med intag under fastande betingelser. Däremot konstaterades en 33-procentig

reduktion av den maximala koncentrationen av MPA (C_{\max}).

Dessutom, hade T_{lag} och T_{max} i genomsnitt 3-5 timmars fördröjning och flera patienter hade ett $T_{\text{max}} > 15$ timmar. Födoeffekter på Myfortic kan leda till att absorptionen överlappar mellan dosintervallen. Denna effekt har inte visats ha klinisk signifikans.

Distribution

Distributionsvolymen för MPA vid steady state är 50 liter. Både mykofenolsyra och mykofenolsyraglukuronid har hög proteinbindningsgrad (97 % respektive 82 %). Den fria MPA-koncentrationen kan öka då proteinbindningsställena minskar (uremi, leversvikt, hypoalbuminemi, samtidig användning av läkemedel med hög proteinbindningsgrad). Risken för oönskade effekter av MPA kan öka under dessa förhållanden.

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyltransferas och bildar MPAs fenolsyraglukuronid, mykofenolsyraglukuronid (MPAG). MPAG som är den huvudsakliga metaboliten av MPA visar ingen biologisk aktivitet. Hos stabila njurtransplanterade patienter, immunsupprimerade med ciklosporin, omvandlas cirka 28% av den orala Myfortic-dosen till MPAG genom presystemisk metabolism. MPAG har en längre halveringstid än MPA, cirka 16 timmar och dess clearance är 0,45 l/timme.

Eliminering

Halveringstiden för MPA är ungefär 12 timmar och clearance är 8,6 l/timme.

Endast försumbar mängd av MPA återfinns i urinen (<1,0% av MPA-dosen). Den största delen av MPA utsöndras i urinen som

MPAG. Den MPAG som utsöndras via gallan kan undergå dekonjugering av tarmfloran. Den MPA som bildas vid dekonjugeringen kan sedan återabsorberas. Cirka 6-8 timmar efter dosering av Myfortic kan en andra koncentrationstopp av MPA uppmätas, vilken överensstämmer med återabsorptionen av dekonjugerad MPA. Det finns en stor variabilitet i dalvärden för alla MPA-preparat, och höga dalvärden ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) har observerats på morgonen hos cirka 2% av patienter som behandlas med Myfortic. I studier har man emellertid sett att AUC vid steady state (0-12 timmar), d.v.s. den totala systemiska exponeringen, uppvisar en lägre variabilitet än C_{trough} .

Farmakokinetik hos njurtransplanterade patienter, immunsupprimerade med ciklosporin

I Tabell 2 visas medelvärden av de farmakokinetiska parametrarna för MPA efter administrering av Myfortic. I perioden strax efter transplantationen var MPAs AUC och C_{max} i genomsnitt halverade jämfört med de värden som erhöles sex månader efter transplantationen.

Tabell 2

Medelvärde och (SD) av de farmakokinetiska parametrarna för MPA efter oral tillförsel av Myfortic till njurtransplanterade patienter, immunsupprimerade med ciklosporin

Vuxna patienter kronisk behandling, 720 mg 2 gånger	Dos	T_{max}^* (timmar)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{timmar/ml}$)

dagligen (studie ERLB301) n=48				
14 dagar efter transplantationen	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 månader efter transplantationen	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 månader efter transplantationen	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Vuxna patienter kronisk behandling, 720 mg 2 gånger dagligen 18 månader efter transplantationen (studie ERLB 302) n=18	Dos	T_{max}[*] (timmar)	C_{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x timmar/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Barn	Dos	T_{max}[*]	C_{max}	AUC 0-∞

450 mg/m ² e n dos (studie ERL 0106) n=16		(timmar)	(µg/ml)	(µg x timmar/ml)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* medianvärden

Nedsatt njurfunktion

MPAs farmakokinetik tycks vara oförändrad i hela intervallet från normal njurfunktion till avsaknad av njurfunktion. Däremot ökade exponeringen av MPAG med avtagande njurfunktion.

MPAG-exponeringen var ungefär 8 gånger högre vid anuri.

Clearance av både MPA och MPAG påverkades inte av hemodialys.

En signifikant ökning av fri MPA kan också förekomma vid njursvikt.

Detta kan bero på minskad plasmaproteinbindning av MPA vid hög koncentration av urinämne i blodet.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros var glukuronideringen i levern av MPA relativt opåverkad av parenkymal leversjukdom. Effekten av leversjukdom på denna process beror dock sannolikt på den specifika sjukdomen.

Leversjukdom med övervägande biliär skada, som primär biliär cirros, kan ge en annan effekt.

Pediatrik population och ungdomar

Det finns endast begränsade data från användning av Myfortic till barn och ungdomar. I Tabell 2 ovan visas medelvärde (SD) av de farmakokinetiska parametrarna av MPA hos stabila njurtransplanterade barn (ålder 5-16 år) som erhållit

ciklosporinbaserad immunsuppression. Genomsnittligt AUC för MPA vid dosen 450 mg/m² var lika med den som uppmättes hos vuxna som fått 720 mg Myfortic. Genomsnittlig clearance för MPA var ungefär 6,7 l/timme/m².

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken av Myfortic föreligger mellan män och kvinnor.

Äldre

Farmakokinetiken hos äldre har inte formellt studerats. Exponeringen för MPA tycks inte variera med åldern i någon kliniskt signifikant grad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De hematopoetiska och lymfoida systemen var de organ som primärt påverkades i de toxikologiska studierna med upprepad dosering av natriummykofenolat hos råttor och möss. Aplastisk, regenerativ anemi identifierades som den dosbegränsande toxiciteten hos gnagare som exponerats för MPA. Utvärdering av myelogram visade på en markant minskning av erytroida celler (polykromatiska erytroblaster och normoblaster) och en dosberoende förstöring av mjälten samt ökad extramedullär hematopoes. Dessa effekter visade sig vid en systemisk exponeringsnivå som motsvarade eller var mindre än exponeringen vid klinisk användning vid den rekommenderade Myfortic-dosen på 1,44 g/dag hos njurtransplanterade patienter.

Gastrointestinala effekter observerades hos hund vid en systemisk exponering likvärdig eller lägre än den kliniska exponeringen vid rekommenderade doser.

Den prekliniska toxicitetsprofilen hos mykofenolsyra (som natriumsalt) tycks stämma överens med de biverkningar som observerats i kliniska studier hos människa, vilka därför ger säkerhetsdata som är mer relevanta för patientpopulationen (se avsnitt 4.8).

Tre genotoxicitetstester (*in vitro* muslymfom-test, mikrokärntest i V79 kinesisk hamsterceller och *in vivo* mikrokärntest på musbenmärg) visade att mykofenolsyra kan orsaka kromosomavvikelser. Dessa effekter kan ha sitt ursprung i den farmakodynamiska verkningsmekanismen; hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. I andra *in vitro*-tester för att upptäcka genmutationer påvisades inte någon genotoxisk aktivitet.

Mykofenolsyra (som natriumsalt) var inte tumörframkallande hos råttor och möss. Den högsta dosen som testades i karcinogenicitetsstudier på djur gav en systemisk exponering som var cirka 0,6-5 gånger den systemiska exponering (AUC eller C_{max}) som observerats hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad klinisk dos på 1,44 g/dygn.

Mykofenolsyra (som natriumsalt) hade inte effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor upp till de dosnivåer vid vilka man observerade generell toxicitet och embryotoxicitet.

I en teratologistudie utförd med mykofenolsyra (som natriumsalt) på råttor observerades missbildningar hos avkomman, inklusive anoftalmi, exencefali och umbilikalbräck vid en så låg dos som 1

mg/kg. Den systemiska exponeringen vid denna dos motsvarar 0,05 gånger klinisk exponering vid dosen 1,44 g/dag (se avsnitt 4.6).

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råtta orsakade mykofenolsyra (som natriumsalt) förseningar i utvecklingen (onormal pupillreflex hos honor och förhudsseparation hos hanar) vid den högsta dosen 3 mg/kg. Denna dos inducerade också missbildningar.

Mykofenolsyra (som natriumsalt) visade fototoxisk potential i en *in vitro* 3T3 NRU fototoxicitetstest.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna 180 mg och 360 mg

Majsstärkelse

Povidon

Krospovidon

Vattenfri laktos

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Tabletthölje 180 mg

Hypromellosftalat

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Indigokarmin (E 132)

Tabletthölje 360 mg

Hypromellosftalat

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i tryckförpackningar av polyamid/aluminium/PVC/aluminium med 10 tabletter per blisterkarta i kartonger.

Förpackningsstorlekar 180 mg: 20 , 50 , 100 , 120 och 250 tabletter.

Förpackningsstorlekar 360 mg: 50 , 100 , 120 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- och övrig hantering

Myfortic enterotabletter bör inte krossas eftersom det magsaftsresistenta höljet då förstörs (se avsnitt 4.2).

Mykofenolsyra har uppvisat teratogena effekter (se avsnitt 4.6). I de fall när det är nödvändigt att krossa Myfortic tabletter, undvik inandning av pulvret eller direktkontakt av pulvret på hud och slemhinnor.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB
Box 1218
164 28 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

180 mg: 20225
360 mg: 20226

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2004-05-14
Förnyat godkännande: 2008-10-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-04-16