

 9. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Myastad, enterotabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29144

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Myastad

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Myastad 180 mg enterotabletter:

Hver enterotablet indeholder 180 mg mycophenolsyre (som mycophenolnatrium).

Myastad 360 mg enterotabletter:

Hver enterotablet indeholder 360 mg mycophenolsyre (som mycophenolatnatrium).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 27,9 mg (1,21 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Enterotabletter

Myastad 180 mg enterotabletter:

Limegrøn, rund, bikonveks, entero-overtrukket tablet med facetslebet kant og præget med M1 på den ene side med sort blæk og glat på den anden side.

Bemærk: Tablettens diameter er 10,80 ± 0,2 mm.

Myastad 360 mg enterotabletter:

Ferskenfarvet, aflang, bikonveks, entero-overtrukket tablet præget med M2 på den ene side med sort blæk og glat på den anden side.

Bemærk: Tablettens længde og bredde er 17,50 ± 0,2 mm og 10,35 ± 0,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Myastad er i kombination med ciclosporin og kortikosteroider indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos voksne patienter, som har fået foretaget allogen nyretransplantation.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Myastad skal påbegyndes og varetages af transplantationsspecialister med relevante kvalifikationer.

**Dosering**

Den anbefalede dosis er 720 mg administreret to gange daglig (daglig dosis: 1440 mg). Denne dosis af mycophenolatnatrium svarer til 1 g mycophenolatmofetil administreret to gange daglig (daglig dosis: 2 g) med hensyn til indhold af mycophenolsyre (MPA).

For yderligere information om de korresponderende terapeutiske doser af mycophenolatnatrium og mycophenolatmofetil, se pkt. 4.4 og 5.2.

Hos *de novo*-patienter skal Myastad initieres inden for 72 timer efter transplantationen.

**Børn og unge**

Der foreligger utilstrækkelige data til at vurdere sikkerhed og effekt af MPA hos børn og unge. Der findes begrænsede farmakokinetiske data for nyretransplanterede børn (se pkt. 5.2).

**Ældre**

Den anbefalede dosis til ældre patienter er 720 mg to gange daglig.

**Nedsat nyrefunktion**

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, som oplever forsinket nyregraftfunktion postoperativt (se pkt. 5.2).

Patienter med svær nyreinsufficiens (glomerulær filtrationshastighed rate < 25 ml·min-1·1.73 m-2) skal monitoreres omhyggeligt, og den daglige dosis af MPA må ikke overstige 1440 mg.

**Nedsat leverfunktion**

Dosisjusteringer er ikke nødvendige hos nyretransplanterede patienter med svær leverinsufficiens.

**Behandling under afstødningsepisoder**

Nyretransplantatafstødning medfører ikke ændringer i mycophenolsyres (MPA) farmakokinetik. Dosisændringer eller seponering af MPA er ikke nødvendig.

Administration

Oral administration

Myastad kan tages med eller uden mad. Patienten kan frit vælge en af disse muligheder, men skal derefter holde sig til det valgte (se pkt. 5.2).

For at bevare entero-overtrækket må tabletterne ikke knuses.

Hvis det er nødvendigt at knuse tabletterne, bør inhalation af pulveret eller direkte kontakt mellem pulveret og hud eller slimhinder undgås. Vask omhyggeligt med sæbe og vand, hvis en sådan kontakt forekommer; skyl øjnene med rent vand. Dette er nødvendigt, på grund af mycophenolats teratogene virkning.

**4.3 Kontraindikationer**

Hypersensitivitet over for mycophenolatnatrium, mycophenolsyre eller mycophenolatmofetil eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

* Myastad må ikke anvendes hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender meget sikker kontraception (se pkt. 4.6).
* For at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må Myastad-behandling ikke initieres hos kvinder i den fertile alder uden at en negativ graviditetstest foreligger (se pkt. 4.6).
* Myastad må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
* Myastad må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter, som modtager immunsuppressiv behandling, der involverer lægemidler, inklusive MPA, har øget risiko for udvikling af lymfomer og andre maligniteter, særligt i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes at hænge sammen med intensiteten og varigheden af immunsuppressionen snarere end med specifikke stoffer. Som generelt råd med henblik på at minimere risikoen for hudkræft bør udsættelse for sol- og UV-lys begrænses ved at bære beskyttende beklædning og anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Patienter, som får MPA, skal instrueres om straks at indberette ethvert tegn på infektion, ikke-forventede blå mærker, blødning eller andre tegn på knoglemarvsdepression.

Patienter, som modtager immunsuppressiv behandling, herunder Myastad, har øget risiko for at få opportunistiske infektioner (bakterielle infektioner, svampeinfektioner, virale og protozoale infektioner), fatale infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Blandt de opportunistiske infektioner er BK-virus-associeret nefropati og JC-virus-associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infektioner er ofte relaterede til en høj total immunsuppressiv byrde og kan føre til alvorlige eller fatale tilstande, som læger bør tage i betragtning ved differentialdiagnosticering af immunsupprimerede patienter med forværret nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Der har været rapporter om hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, som har taget MPA i kombination med andre immuno­suppressiver. I nogle af disse tilfælde betød det, at skifte fra MPA-derivater til en alternativ immunosuppressiv, at serum IgG-niveauerne, vendte tilbage til det normale. Patienter der tager MPA som udvikler tilbagevendende infektioner bør have deres serum immuno­globuliner målt. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal relevant klinisk handling tages under hensyntagen til de potente cytostatiske virkninger, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der har været rapporter om bronkitis hos patienter, der modtog MPA i kombination med andre immunosuppressiver. I nogle af disse tilfælde betød det, at skifte fra MPA-derivater til et andet immunosuppressiv en forbedring af de respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkitis kan være forbundet med hypogammaglobulinæmi eller en direkte effekt på lungerne. Der har også været isolerede rapporter om interstitiel lungesygdom (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter, der udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og åndenød, undersøges for tegn på underliggende interstitiel lungesygdom.

Reaktivering af hepatitis B (HBV) eller hepatitis C (HCV) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med immunosuppressiv behandling inklusive mycophenolsyre (MPA)-derivater og mycophenolatmofetil (MMF). Overvågning af inficerede patienter for kliniske og laboratorietegn på aktiv HBV eller HCV-infektion anbefales.

Tilfælde af pure red cell aplasi (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med MPA-derivater (som inkluderer mycophenolatmofetil og mycophenolatnatrium) i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen bag MPA-derivat-induceret PRCA er ikke kendt. PRCA kan forsvinde ved dosisreduktion eller ved seponering af behandlingen. Ændringer i behandlingen med MPA må kun foretages, hvis den transplantatmodtageren overvåges tilstrækkeligt, så risikoen for graftafstødning minimeres (se pkt. 4.8).

Patienter, som får MPA, bør monitoreres for blodsygdomme (f.eks. neutropeni eller anæmi – se pkt. 4.8), som kan være relaterede til MPA, anden behandling, virale infektioner eller en kombination af disse årsager. Patienter, som tager MPA, skal have fortaget komplet blodstælling ugentligt i behandlingens første måned, to gange månedligt i den anden og tredje måned af behandlingen og derefter månedligt gennem det første år. Hvis der forekommer blodsygdomme (f.eks. neutropeni med absolut neutrofiltal <1.5 x 103/µl eller anæmi), kan det være relevant at afbryde eller seponere MPA.

Patienterne skal informeres om, at vaccinationer kan være mindre effektive under behandling med MPA, og at brug af levende vacciner skal undgås (se pkt. 4.5). Influenzavaccination kan være værdifuld. Ordinerende læger henvises til nationale retningslinjer for influenzavaccination.

Da MPA-derivater har været forbundet med øget forekomst af bivirkninger i fordøjelsessystemet, herunder sjældne tilfælde af gastrointestinale ulcera, blødning og perforation, bør Myastad administreres med forsigtighed til patienter med svære, aktive sygdomme i fordøjelsessystemet.

Det anbefales, at MPA ikke administreres samtidig med azathioprin, da samtidig brug af disse stoffer ikke er blevet vurderet.

Mycophenolsyre (som natriumsalt) og mycophenolatmofetil bør ikke umiddelbart ombyttes eller substitueres, eftersom de har forskellige farmakokinetiske profiler.

MPA er blevet administreret i kombination med kortikosteroider og ciclosporin.

Der er begrænset erfaring med samtidig brug med induktionsterapier såsom anti-T-lymfocyt-globulin eller basiliximab. Effekt og sikkerhed ved brug af MPA sammen med andre immunsuppresive stoffer (f.eks. tacrolimus) er ikke blevet undersøgt.

Samtidig administration af MPA og lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske cirkulation, f.eks. cholestyramin eller aktivt kul, kan resultere i sub-terapeutisk systemisk MPA-eksponering og reduceret effekt.

MPA er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Myastad bør derfor ikke gives til patienter med sjælden arvelig HGPRT-insufficiens (hypoxanthin-guanin-fosforibosyl-transferase-insufficiens) såsom Lesch-Nyhan- og Kelley-Seegmiller syndrom.

Behandling med MPA bør ikke initieres før en negativ graviditetstest er konstateret. Effektiv prævention skal anvendes inden påbegyndelse af MPA-behandling, under behandlingen og i seks uger efter behandlingen er ophørt (se pkt. 4.6).

Teratogen virkning

MPA har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23 % til 27 %) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil-eksponering under graviditet. Derfor er MPA kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fertile alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med mycophenolsyre. Lægen skal sikre, at kvinder som tager MPA, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker kontraception og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Kontraception (se pkt. 4.6).

På grund af robust klinisk evidens som viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal alle forholdsregler tages for at undgå graviditet under behandling. Derfor skal kvinder i den fertile alder anvende mindst en pålidelige former for kontraception (se pkt. 4.3) før påbegyndelse af behandling med Myastad, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for kontraception.
Samtidig anvendelse af to komplementærer former for antikonception foretrækkes for at minimere potentiel præventionsfejl og uønsket graviditet.

Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale som en hjælp til at undgå føtal eksponering af MPA og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelsesmaterialet vil fremhæve advarsler vedrørende MPA’s teratogenicitet, give vejledning om kontraception inden behandling initieres, og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give kvinder i den fertile alder og fertile mænd, når det er relevant, udførlig patientinformation om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

Yderligere forsigtighedsregler

Patienten må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af MPA. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af MPA.

Myastad 180 mg enterotabletter

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Myastad 360 mg enterotabletter

Dette lægemiddel indeholder 27,9 mg natrium pr. tablet, svarende til 1,4 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er indberettet følgende interaktioner mellem MPA og andre lægemidler:

Aciclovir og ganciclovir

Potentialet for myelosuppression hos patienter, som både får MPA og aciclovir eller ganciclovir er ikke undersøgt. Der kan muligvis forventes øgede niveauer af MPAG (mycophenolsyreglucuronid) og aciclovir/ganciclovir, når aciclovir/ganciclovir og MPA administreres samtidig, muligvis som følge af konkurrence om den tubulær sekretionsvej.

Ændringerne i MPAG’s farmakokinetik er sandsynligvis ikke klinisk signifikant hos patienter med tilstrækkelig nyrefunktion. Ved nyreinsufficiens kan der potentielt forekomme stigninger i plasma-MPAG og aciclovir-/ganciclovir-koncentrationer. Dosisanbefalingerne for aciclovir/ganciclovir bør følges, og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

Gastrobeskyttende stoffer

*Antacida indeholdende magnesium og aluminium:*

Det er påvist, at MPA-AUC og Cmax mindskes med henholdsvis ca. 37 % og 25 %, når en enkeltdosis af antacida indeholdende magnesium-aluminium gives samtidig med MPA. Antacida indeholdende magnesium-aluminium kan anvendes intermitterende til behandling af lejlighedsvis dyspepsi. Vedvarende daglig anvendelse af magnesium-aluminium-indeholdende antacida sammen med MPA anbefales dog ikke på grund af risiko for nedsat optagelse af MPA og reduceret effekt.

Protonpumpehæmmere

Hos raske frivillige forsøgspersoner sås der ingen ændringer i MPA’s farmakokinetik efter samtidig indgift af MPA og pantoprazol givet som 40 mg 2 gange daglig inden for de 4 foregående dage. Der foreligger ingen data vedrørende andre protonpumpe-hæmmere givet ved høje doser.

Oral antikonception

Studier af interaktionen mellem mycophenoltmofetil og oral antikonception indikerer ingen interaktion. På grund af MPA’s metaboliske profil forventes der ingen interaktioner mellem MPA og oral antikonception.

Cholestyramin og galdesyrebindende stoffer

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler eller behandlinger, som kan binde galdesyrer, f.eks. galdesyrebindende midler eller oralt aktivt kul, på grund af risikoen for nedsættelse af MPA-eksponeringen og dermed reducering af MPA’s virkning.

Ciclosporin

I undersøgelser med stabile nyretransplanterede patienter var ciclosporins farmakokinetik ikke påvirket af steady-state-dosering af MPA. Ved samtidig administration med mycophenolatnatrium vides det, at ciclosporin reducerer eksponeringen for MPA. Ved samtidig administration med Myastad kan ciclosporin også nedsætte koncentrationen af MPA (med ca. 20 %, ekstrapoleret fra mycophenolatmofetil-data), men det præcise omfang af denne reduktion kendes ikke, da denne interaktion ikke er undersøgt. Da effekt-studierne blev udført ved brug af en kombination med ciclosporin, ændrer denne interaktion ikke dosisanbefalinger for MPA. I tilfælde af afbrydelse eller seponering af ciclosporin skal dosis af MPA revurderes afhængig af det immunsuppressive regimen.

Tacrolimus

I et cross-over-studie med calcinurin hos stabile nyretransplantationspatienter blev MPA’s farmakokinetik målt både under behandling med ciclosporin og behandling med tacrolimus. Det gennemsnitlige MPA-AUC var 19 % højere (90 % KI: -3, +47) ved tacrolimus sammenlignet med Neoral-behandling, hvorimod det gennemsnitlige MPAG-AUC var ca. 30 % lavere (90 % KI: 16, 42). Desuden var intraperson-MPA-AUC-variabiliteten fordoblet ved skift fra ciclosporin til tacrolimus. Klinikere bør bemærke denne stigning både i MPA-AUC og variabilitet, og justeringer af MPA-dosis bør dikteres af den kliniske situation. Tæt klinisk monitorering bør udføres, når der er planlagt et skift fra én calcinurin-hæmmer til en anden.

Levende svækkede vacciner

Der må ikke gives levende vacciner til patienter med nedsat immunrespons. Antistofresponsen på andre vacciner kan være nedsat.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3) før påbegyndelse af behandling med Myastad, under behandling og i 6 uger efter behandlingsstop, med mindre afholdenhed er den valgte præventionsmetode. Samtidig brug af to komplementærer præventionsformer er foretrukket.

Graviditet

MPA er kontraindiceret under graviditeten, medmindre der ikke findes en tilgængelig hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. For at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at der foreligger en negativ graviditetstest.

Når behandlingen initieres, skal kvinder i den fertile alder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før behandlingen med Myastad initieres, skal kvinder i den fertile alder have lavet to negative serum eller uringraviditetstests med en sensitivitet på mindst 25 mIU/mL for at udelukke en uønsket mycophenolsyreeksponering til fosteret. Det anbefales at nummer 2 test skal udføres 8-10 dage efter den første test. Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 efter hinanden før behandlingsstart. Hvis dette er tilfældet, skal der udføres en graviditetstest umiddelbart før behandlingsstart og yderligere test udføres 8-10 dage senere. En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende kontraception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolsyre har en potent teratogen virkning hos mennesker og giver øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

* Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.
* Baseret på litteraturrapporter forekom misdannelser hos 23 til 27 % af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3 % hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

* abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre tillukning af øregangen (mellemøre))
* misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme
* abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma)
* medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septumdefekter
* misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
* trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi)
* misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok
* renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

* mikroftalmi
* medfødt plexus choriodeus-cyste
* septum pellucidum agenesi
* nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Mænd

Begrænset klinisk evidens indikerer ikke øget risiko for malformation eller abort som følge af paternal påvirkning af mycophenolatmofetil.

MPA er meget teratogen. Det vides ikke, om MPA er til stede i sæd. Beregninger baseret på dyrestudier viser, at den maksimale mængde MPA som potentielt kan overføres til en kvinde er så lav, at det er usandsynligt, at det vil have en effekt. Mycophenolsyre har vist sig genotoksisk i dyrestudier i koncentrationer som overstiger den humane terapeutiske påvirkning med en lille margin, således at risikoen for en genotoksisk effekt på sædceller ikke kan udelukkes fuldstændigt.

Derfor er følgende anbefalet som forebyggelse: seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anbefales at anvende pålidelig prævention under behandling af den mandlige patient og mindst 90 dage efter endt behandling med mycophenylatmofetil. Mandlige patienter med reproduktivt potentiale skal gøres opmærksom på og diskutere den potentielle risiko for at gøre en kvinde gravid med en kvalificeret sundhedsperson.

Amning

Begrænset data viser, at mycophenolsyre udskilles i human modermælk.. På grund af risiko for alvorlige bivirkninger hos det ammede barn forårsaget af mycophenolsyre er Myastad kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke studier med MPA hos mennesker med henblik på at vurdere virkningerne på fertilitet. I et fertilitetsstudie med han- og hunrotter sås der ingen virkninger med doser op til henholdsvis 40 mg/kg og 20 mg/kg (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningerne på evnen til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner. Virkningsmekanismen og den farmakodynamiske profil samt de indberettede bivirkninger tyder på, at en påvirkning er usandsynlig.

**4.8 Bivirkninger**

De følgende bivirkninger dækker bivirkningsreaktioner fra kliniske forsøg:

Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling, der involverer kombinering af lægemidler, inklusive MPA, har øget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligniteter, særligt i huden (se pkt. 4.4). To *de novo*-patienter (0,9 %) og to vedligeholdelsespatienter (1,3 %), som fik MPA i op til et år, udviklede lymfoproliferativ sygdom eller lymfom. Non-melanome hudcarcinomer forekom hos 0,9 % af de *de novo*-patienter og hos 1,8 % af de vedligeholdelsespatienter, som fik MPA i op til et år. Andre typer maligniteter forekom hos 0,5 % af *de novo*-patienterne og hos 0,6 % af vedligeholdelsespatienterne.

Opportunistiske infektioner

Alle transplantationspatienter har øget risiko for opportunistiske infektioner. Risikoen øges i takt med den totale immunsuppressive belastning (se pkt. 4.4). De hyppigste opportunistiske infektioner hos *de novo* nyretransplanterede patienter, som fik MPA sammen med andre immunsuppressive midler i kontrollerede kliniske studier med nyretransplanterede patienter fulgt i et år, var cytomegalovirus (CMV), candidiasis og herpes simplex. CMV-infektioner (serologi, viraemi eller sygdom) blev indberettet hos 21,6 % af *de novo*-patienterne og hos 1,9 % af de patienter, der fik vedligeholdelsesbehandling.

Ældre patienter

Ældre patienter kan generelt have øget risiko for bivirkninger på grund af immunsuppression.

Andre bivirkninger

Tabel 1 nedenfor indeholder bivirkningsreaktioner, som muligvis eller sandsynligvis er relaterede til MPA, rapporteret i kontrollerede kliniske studier med nyretransplantationspatienter, hvor MPA blev administreret sammen med ciclosporin mikroemulsion og kortikosteroider i en dosis på 1440 mg/dag i 12 måneder. Bivirkningerne er inddelt i henhold til MedDRA-systemorganklasser.

Bivirkninger er inddelt i følgende kategorier:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

**Tabel 1**

|  |
| --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Meget almindelig: | Virale-, bakterielle- og fungale infektioner |
| Almindelig: | Infektioner i de øvre luftveje, pneumoni |
| Ikke almindelig:  | Sårinfektion, sepsis\*, osteomyelitis\* |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |
| Ikke almindelig: | Hudpapillom, basalcellekarcinom\*, Kaposis sarkom\*, lymfoproliferativ sygdom, pladecellecarcinom |
| **Blod og lymfesystem** |
| Meget almindelig: | Leukopeni |
| Almindelig: | Anæmi, thrombocytopeni |
| Ikke almindelig: | Lymfopeni\*, neutropeni\*, lymfadenopati\* |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Meget almindelig | Hypocalcæmi, hypokaliæmi, hyperurikæmi |
| Almindelig | Hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi |
| Ikke almindelig: | Anoreksi, hyperlipidæmi, diabetes mellitus\*, hyperkolesterolæmi\*, hypophosphatæmi\* |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Meget almindelig | Angst |
| Ikke almindelig: | Unormale drømme\*, vrangforestillinger\*, søvnløshed\* |
| **Nervesystemet** |
| Almindelig: | Svimmelhed, hovedpine |
| Ikke almindelig: | Tremor |
| **Øjne** |
| Ikke almindelig: | Konjunktivitis\*, sløret syn\* |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig: | Takykardi, ventrikulære ekstrasystoler |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Meget almindelig | Hypertension |
| Almindelig | Hypotension |
| Ikke almindelig:  | Lymphocele\* |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Almindelig: | Hoste, dyspnø |
| Ikke almindelig: | Interstitiel lungesygdom, pulmonal kongestion\*, hiven efter vejret\*, pulmonært ødem\* |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig: | Diarré |
| Almindelig: | Abdominal udspiling, abdominalsmerter, konstipation, dyspepsi, flatulens, gastritis, kvalme, opkastning |
| Ikke almindelig: | Abdominal ømhed, gastrointestinal blødning, opstød\*, dårlig ånde\*, ileus\*, læbeulceration\*, øsofagitis\*, subileus\*, misfarvning af tungen\*, mundtørhed\*, gastro-øsofageal refluks\*, gingival hyperplasi\*, pankreatitis, obstruktion af parotis-kanalen\*, peptisk ulcus\*, peritonitis\* |
| **Lever og galdeveje** |
| Almindelig: | Abnorm leverfunktionstest |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig | Acne, pruritus |
| Ikke almindelig: | Alopeci |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Meget almindelig | Ledsmerter |
| Almindelig | Myalgi |
| Ikke almindelig: | Arthritis\*, rygsmerter\*, muskelkramper |
| **Nyrer og urinveje** |
| Almindelig: | Stigninger i blod-kreatinin |
| Ikke almindelig: | Hæmaturi\*, renal tubulær nekrose\*, urinrørsforsnævring |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Ikke almindelig: | Impotens\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig: | Asteni, træthed, perifært ødem, pyreksi |
| Ikke almindelig: | Influenza-lignende sygdom, ødem\* i nedre del af benet, smerte, kulderystelser\*, tørst\*, svaghed\*, *De novo* purinsyntese hæmmere forbundet med akut inflammatorisk syndrom |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Ikke almindelig: | Kontusion\* |

\* Bivirkning kun rapporteret hos en enkelt patient (ud af 372).

Bemærk: Nyretransplanterede patienter blev behandlet med 1440 mg MPA daglig i op til ét år. Der sås samme profil hos *de novo*-patienter og vedligeholdelsespatienter, selvom forekomsten tenderede mod at være lavere hos vedligeholdelsespatienterne.

Udslæt og agranulocytose er blevet identificeret som bivirkninger efter markedsføring.

Følgende yderligere bivirkninger tilskrives MPA-derivater som klasseeffekt:

Infektioner og parasitære sygdomme

Alvorlige, livstruende, infektioner, herunder meningitis, infektiøs endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. Tilfælde af BK-virus-associeret nefropati såvel som tilfælde af JC-virus-associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med immunsuppresiva, inklusive MPA-derivater (se pkt. 4.4).

Blod og lymfesystem

Neutropeni, pancytopeni.

Tilfælde af pure red cell aplasi (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med MPA-derivater (se pkt. 4.4).

Immunsystemet:

Tilfælde af hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter behandlet med MPA-derivater kombineret med andre immunosuppressiva.

Luftveje, thorax og mediastinum:

Der har været isolerede rapporter om interstitiel lungesygdom hos patienter behandlet med MPA-derivater kombineret med andre immunosuppressiva. Tilfælde af bronkiektasi er også rapporteret hos patienter behandlet med MPA-derivater kombineret med andre immunosuppressiva.

Mave-tarm-kanalen:

Colitis, CMV-gastritis, intestinal perforation, gastriske ulcera, duodenale ulcera.

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for

MPA-derivater, hovedsagelig i første trimester, se pkt. 4.6.

Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for MPA-derivater i kombination med andre immunsuppressiva, se pkt. 4.6.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*De novo* purinsyntese hæmmere forbundet med akut inflammatorisk syndrom er blevet

beskrevet efter markedsføringen som en paradoks proinflammatorisk reaktion forbundet med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, arthralgi, artritis,

muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste

hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

Undersøgelser:

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, der er blevet behandlet med MPA-derivater. Disse ændringer er ikke forbundet med nedsat neutrofilfunktion. I hæmatologiske undersøgelser kan disse ændringer tyde på et ”venstre-skift” i neutrofilernes modenhed, hvilket fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, såsom dem, der behandles med Myastad.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der foreligger indberetninger om tilsigtet eller utilsigtet overdosering med MPA men ikke alle patienter oplevede relaterede uønskede hændelser.

I de tilfælde af overdosis, hvor de uønskede hændelser blev indberettet, falder bivirkningerne inden for gruppens kendte sikkerhedsprofil (hovedsagelig bloddyskrasi, sepsis...) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Selv om dialyse kan anvendes til at fjerne den inaktive metabolit MPAG, forventes det ikke, at dialyse kan fjerne klinisk signifikante mængder af den aktive del af MPA. Dette skyldes primært MPA’s meget høje plasmaproteinbinding, 97 %. Ved at interferere med MPA’s enterohepatiske cirkulation kan galdesyrebindende midler såsom cholestyramin muligvis reducere den systemiske MPA-eksponering.

**4.10 Udlevering**

 NBS – kun til sygehuse og speciallæger i nefrologi og kardiologi.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressivt middel ,-kode: L04AA06.

MPA er en potent, selektiv, non-kompetitiv og reversibel hæmmer af ionosin monophosphat dehydrogenase og hæmmer derfor guanosin-nukleotids *de novo-*syntesevej uden inkorporation i DNA. Eftersom T- og B-lymfocytters proliferation er stærkt afhængige af *de novo*-purinsyntesen, hvorimod andre celletyper kan anvende erstatningsveje, har MPA mere potente cytostatiske virkninger på lymfocytter end på andre celler.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes mycophenolatnatrium ekstensivt. I overensstemmelse med entero-overtræk-designet opnås den maksimal koncentration (Tmax) af MPA efter ca. 1,5-2 timer. Ca. 10 % af alle farmakokinetiske morgenprofiler viste forsinket Tmax, nogle gange op til flere timer, uden nogen påvirkning af døgn-MPA-eksponeringen.

Hos stabile nyretransplanterede patienter, der fik ciclosporin-baseret immunsuppression, var den gastrointestinale absorption af MPA 93 %, og den absolutte biotilgængelighed 72 %. MPA’s farmakokinetik er dosisproportional og lineær over det undersøgte dosisspænd fra 180 til 2160 mg.

Sammenlignet med fastende tilstand havde administration af en enkeltdosis MPA på 720 mg sammen med et måltid med højt fedtindhold (55g fedt, 1000 kalorier) ingen effekt på den systemiske eksponering for MPA (AUC), som er det mest relevante farmakokinetiske parameter i forhold til effekt. Der sås dog et fald på 33 % i den maksimale koncentration af MPA (Cmax). Desuden var Tlag og Tmax i gennemsnit 3-5 timer forsinket, og hos flere patienter var Tmax >15 timer. Effekten af mad på MPA kan føre til absorptionsoverlapning fra et dosisinterval til det næste. Det er dog ikke påvist, at denne effekt er klinisk signifikant.

Distribution

MPA’s distributionsvolumen ved steady-state er 50 liter. Både mycophenolsyre og mycophenolsyreglucuronid er i høj grad proteinbundet (henholdsvis 97 % og 82 %). Den frie MPA-koncentration kan øges ved tilstande med nedsat proteinbinding (uræmi, leversvigt, hypoalbuminæmi, samtidig anvendelse af lægemidler med høj proteinbinding). Dette kan øge risikoen for MPA-relaterede bivirkninger.

Biotransformation

MPA metaboliseres først og fremmest ved glucuronyltransferase og danner derved MPA’s phenolglucuronid, mycophenolsyreglucuronid (MPAG). MPAG er MPA’s primære metabolit og er ikke biologisk aktiv. Hos stabile nyretransplanterede patienter, der får ciclosporinbaseret immunsuppression, omdannes ca. 28 % af den orale MPA-dosis til MPAG ved præsystemisk metabolisme. MPAG’s halveringstid er længere end MPA’s, ca. 16 timer, og clearance er 0,45 l/t.

Elimination

Halveringstiden af MPA er ca. 12 timer og clearance er 8,6 l/t. Selvom der er ubetydelige mængder MPA til stede i urinen (<1,0 %), elimineres størstedelen af MPA gennem urinen som MPAG. MPAG udskilt i galden er tilgængelig for dekonjugering af tarmfloraen. Det MPA, der opstår efter denne dekonjugering, kan herefter reabsorberes. Ca. 6-8 timer efter administration af MPA kan der måles en MPA-peak-koncentration nummer to, svarende til reabsorptionen af det dekonjugerede MPA. Der er stor variation i MPA-dalværdier for forskellige MPA-formuleringer, og høje morgen-dalværdier (C0> 10 µg/ml) er observeret hos ca. 2 % af de patienter, der er blevet behandlet med MPA. Dog er variationen i AUC ved steady state (0-12 timer), der indikerer den totale eksponering for stoffet, på tværs af studierne mindre end variationen i C-dalværdier.

Farmakokinetik hos nyretransplanterede patienter, der får ciclosporinbaseret immunsuppression

Tabel 2 viser gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for MPA efter administration af mycophenolnatrium. I den tidlige post-transplantationsperiode var det gennemsnitlige MPA-AUC og MPA-Cmax ca. det halve af de værdier, som måltes 6 måneder efter transplantationen.

**Tabel 2 Gennemsnitlige (SD) farmakokinetiske parametre for MPA efter oral administration af mycophenolnatrium til nyretransplanterede patienter i ciclosporin-baseret immunsuppression**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Voksne, vedvarende gentagen dosering720 mg to gange daglig**(Studie ERLB 301)**n=48 | **Dosis** | **Tmax\*****(t)** | **Cmax****(μg/ml)** | **AUC0-12****(μg x t/ml)** |
| 14 dage efter transplantation | 720 mg | 2 | 13,9 (8,6) | 29,1 (10,4) |
| 3 måneder efter transplantation | 720 mg | 2 | 24,6 (13,2) | 50,7 (17,3) |
| 6 måneder efter transplantation | 720 mg | 2 | 23,0 (10,1) | 55,7 (14,6) |
| Voksne, vedvarende gentagen dosering720 mg to gange daglig18 måneder efter transplantation**(Studie ERLB 302)**n=18 | **Dosis** | **Tmax\*****(t)** | **Cmax****(μg/ml)** | **AUC0-12****(μg x t/ml)** |
| 720 mg | 1,5 | 18,9 (7,9) | 57,4 (15,0) |
| Pædiatrisk 450 mg/m2 enkeltdosis **(Studie ERL 0106)**n=16  | **Dosis** | **Tmax\*** **(t)** | **Cmax****(μg/ml)** | **AUC0- INFINITY (8734)****(μg x t/ml)** |
| 450 mg/m2 | 2,5 | 31,9 (18,2) | 74,5 (28,3) |

\* middelværdier

Nyreinsufficiens

MPA’s farmakokinetik syntes at være uændret i intervallet normal til manglende nyrefunktion. I kontrast hertil øgedes MPAG-eksponeringen ved nedsat nyrefunktion. MPAG-optagelsen var ca. 8 gange højere ved anuri. Clearance af enten MPA eller MPAG var upåvirket af hæmodialyse. Frit MPA kan muligvis også stige signifikant ved nyresvigt. Dette kan skyldes nedsat plasma-proteinbinding af MPA ved høj blod-urea-koncentration.

Leverinsufficiens

Hos frivillige forsøgspersoner med alkoholisk cirrhose var den hepatiske MPA-glucuronideringsproces relativt upåvirket af leverparenkymsygdom. Effekten af leversygdom på denne proces afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Leversygdom, som overvejende medfører galdeskade, såsom primær galdecirrhose, kan muligvise have en anden effekt.

Pædiatrisk population

Der er begrænsede data vedrørende anvendelse af MPA til børn og unge. I tabel 2 ovenfor er vist den gennemsnitlig (SD) MPA-farmakokinetik for stabile nyretransplanterede børn (i alderen 5-16 år) i ciclosporin-baseret immunsuppression. Det gennemsnitlige MPA-AUC ved en dosis på 450 mg/m2 svarede til det, der er målt hos voksne, som fik 720 mg MPA. Den åbenbare gennemsnitlige clearance af MPA var ca. 6,7 l/t/m2.

Køn

Der er ingen signifikant forskel mellem kønnene mht. MPA’s farmakokinetik.

Ældre

Farmakokinetikken hos ældre er ikke blevet undersøgt formelt. MPA-eksponeringen synes ikke at være ændret i klinisk signifikant grad hos ældre patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Det hæmatopoetiske og lymfoide system var de primære påvirkede organer i toksikologiske studier med rotter og mus udført med gentagne doser mycophenolatnatrium. Aplastisk, regenerativ anæmi blev identificeret som værende den dosisbegrænsende toksicitet hos gnavere eksponeret for MPA. Evaluering af myelogramer viste et markant fald i erythroide celler (polykromatiske erythroblaster og normoblaster) samt dosisafhængig forstørrelse af milten og øgning i den ekstramedullær hæmatopoiese. Disse virkninger opstod ved systemisk eksponering svarende til eller mindre end den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis af MPA på 1,44 g/dag til nyretransplanterede patienter.

Der blev observeret gastrointestinale virkninger hos hunde ved systemiske eksponeringsniveauer svarende til eller mindre end den kliniske eksponering ved de anbefalede doser.

Den non-kliniske toksicitetsprofil for mycophenolsyre (som natriumsalt) synes at være konsistent med uønskede hændelser set hos mennesker i kliniske studier, hvilket giver sikkerhedsdata, som er mere relevante for patientpopulationen (se pkt. 4.8).

Tre genotoksiske assays (*in vitro*-muselymfom-assay, micronucleus-test hos kinesiske hamster-V79-celler og *in vivo*-museknoglemarvsmicronucleus-test) viste, at mycophenolsyre potentielt kan forårsage kromosale afvigelser. Disse virkninger kan være relateret til den farmakodynamiske virkningsmekanisme, det vil sige hæmning af nucleotidsyntesen i følsomme celler. Andre *in vitro*-tests til detektion af gen-mutation viste ikke genotoksisk aktivitet. Mycophenolsyre (som natriumsalt) var ikke tumorgent hos rotter og mus. Den højeste testede dosis gav en systemisk eksponering (AUC eller Cmax), som er ca. 0,6-5 gange højere end den, der er observeret hos nyretransplanterede patienter ved den anbefalede dosis på 1,44 g/dag.

Mycophenolsyre (som natriumsalt) havde ingen effekt på hanrotters eller hunrotters fertilitet ved dosisniveauer, hvor der blev observeret generel toksicitet og embryotoksicitet.

I et teratologi-studie med mycophenolsyre (som natriumsalt) til rotter blev der observeret misdannelser hos afkommet ved doser ned til 1 mg/kg, herunder anoftalmi, exencefali og hernia umbilicalis. Den systemiske eksponering ved denne dosis udgør 0,05 gange den kliniske eksponering ved en dosis MPA på 1,44 g/dag (se pkt. 4.6).

I et studie i præ- og postnatal udvikling hos rotter forårsagede mycophenolsyre (som natriumsalt) forsinket udvikling (unormal pupilrefleks hos hunner og præputial separation hos hanner) ved den højeste dosis på 3 mg/kg, der også inducerede malformationer.

Mycophenolsyre (som natriumsalt) viste fototoksisk potentiale i et *in vitro*-3T3 NRU-fototoksicitetsassay.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kerne*

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Croscarmellosenatrium (E468)

Povidon K30 (E1201)

Talcum (E553b)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

*Overtræk*

Myastad 180 mg enterotabletter

Metakrylsyre - ethylakrylatcopolymer (1:1)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Triethylcitrat (E1505)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Natriumhydrogenkarbonat (E500)

Gul jernoxid (E172)

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Natriumlaurilsulfat (E487)

Myastad 360 mg enterotabletter

Metakrylsyre - ethylakrylatcopolymer (1:1)

Talcum (E553b)

Titandioxid (E171)

Triethylcitrat (E1505)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Natriumhydrogenkarbonat (E500)

Gul jernoxid (E172)

Rød jernoxid (E172)

Natriumlaurilsulfat (E487)

Blæk

Shellac glasur, delvist esterificeret (E904)

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol (E1520)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Tabletterne er pakket i aluminium-aluminium blisterpakninger: 50, 100, 120 og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

For at bevare entero-overtrækket må enterotabletterne ikke knuses (se pkt. 4.2).

Mycophenolsyre er vist at have teratogen effekt (se pkt. 4.6). Når knusning af tabletterne er nødvendig, bør inhalation samt direkte kontakt mellem pulver, hud og slimhinder undgås.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastraße 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

180 mg: 53735

360 mg: 53736

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. april 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 9. december 2024