

 16. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Mycophenolate mofetil "Hexal", filmovertrukne tabletter**

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

32949

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mycophenolate mofetil "Hexal"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lavendelfarvede, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, der er glatte på begge sider og en længde på cirka 18,0 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Mycophenolate mofetil "Hexal" er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte- eller levertransplantater.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Mycophenolate mofetil "Hexal" bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

Dosering

*Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation*

Voksne

Oralt mycophenolatmofetil bør påbegyndes indenfor 72 timer efter transplantationen. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (døgndosis: 2 g).

Pædiatrisk population 2-18 år

Den anbefalede dosis mycophenolatmofetil er 600 mg/m2 oralt to gange daglig (højst 2 g daglig). Mycophenolatmofetil tabletter må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade på mindst 1,5 m2, i en dosis på 1 g to gange daglig (daglig dosis: 2 g). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningens sværhedsgrad.

Pædiatrisk population < 2 år

Der foreligger begrænsede data om sikkerheden og effekten hos børn under 2 år. Dataene er ikke tilstrækkelige til at give anbefalinger om dosering, og det anbefales derfor ikke at anvende mycophenolatmofetil til denne aldersgruppe.

*Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation*

Voksne

Behandling med oral mycophenolatmofetil bør påbegyndes inden for 5 døgn efter transplantationen. Den anbefalede dosis til hjertetransplanterede patienter er 1,5 g administreret to gange daglig (døgndosis: 3 g).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data vedrørende hjertetransplantationer hos pædiatriske patienter.

*Anvendelse i forbindelse med levertransplantation*

Voksne

Mycophenolatmofetil skal gives intravenøst (i.v.) i de første 4 dage efter en lever­transplantation og herefter skal oral administration med mycophenolat­mofetil påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (døgndosis: 3 g).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

*Anvendelse i særlige populationer*

Ældre

Den anbefalede dosis på 1 g administreret to gange daglig til nyretransplanterede patienter og 1,5 g administreret to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos nyretransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m2), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, skal doser på mere end 1 g administreret to gange daglig undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

*Svært nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse. Der findes ingen tilgængelige data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse.

*Behandling under afstødningsepisoder*

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPAs farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af Mycophenolate mofetil "Hexal" er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af Mycophenolate mofetil "Hexal" dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende behandling af førstegangs- eller recidiverende afstødning hos pædiatriske transplanterede patienter.

Administration

Oral administration.

*Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet*

Da mycophenolatmofetil har udvist fosterbeskadigende virkning hos rotter og kaniner, må Mycophenolate mofetil "Hexal"-tabletterne ikke knuses.

**4.3 Kontraindikationer**

* Mycophenolatmofetil må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for mycophenolatmofetil (se pkt. 4.8).
* Mycophenolatmofetil må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
* Behandling med mycophenolatmofetil må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
* Mycophenolatmofetil må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
* Mycophenolatmofetil må ikke gives til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Neoplasmer

Patienter, der får immunosuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer mycophenolatmofetil, har en øget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunosuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunosuppressiva, herunder mycophenolatmofetil, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B eller hepatitis C og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunosuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunosuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket 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 er rapporteret om hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med mycophenolatmofetil, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T-og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunsuppresiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

Blod og immunsystem

Patienter, der får mycophenolatmofetil, bør monitoreres for neutropeni, som kan være relateret til mycophenolatmofetil, samtidig medicin, virusinfektioner eller en kombination af disse årsager. Patienter, som får mycophenolatmofetil, bør have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge i den første måned, to gange om måneden den anden og tredje behandlingsmåned og derefter en gang om måneden igennem det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilocyttal på < 1,3 x 103/µl), skal behandlingen med mycophenolatmofetil måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil-induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af mycophenolatmofetil-behandling. Ændringer i behandlingen med mycophenolatmofetil må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt. 4.8).

Patienter, som får mycophenolatmofetil, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvssvigt.

Patienterne skal underrettes om, at under behandling med mycophenolatmofetil kan vaccinationer være mindre effektive, og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinjer for influenzavaccination.

Mave-tarm-kanalen

Mycophenolatmofetil er blevet sat i forbindelse med en øget incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusiv sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation. Mycophenolatmofetil bør administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

Mycophenolatmofetil er en IMPDH-hæmmer (inosinmonophosphatdehydrogenase-hæmmer). Det bør derfor undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferase (HGPRT), såsom Lesch-Nyhans syndrom og Kelley-Seegmillers syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunosuppressiva, som interfererer med MPA's enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPA's enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika, tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

Mycophenolatmofetil bør ikke administreres sammen med azathioprin, da denne kombination ikke er blevet undersøgt.

Benefit/risk-forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke klarlagt (se også pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter kan have en større risiko for bivirkninger såsom visse infektioner (inklusiv vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre personer (se pkt. 4.8).

Teratogene virkninger

Mycophenolat 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 mycophenolatmofetil kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med mycophenolatmofetil. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandlingen med mycophenolatmofetil påbegyndes, under behandlingen og i 6 uger efter behandlingens ophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention.

Samtidig brug af to komplementære former for antikonception foretrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundheds­personale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelsesmaterialet vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden behandling initieres og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og mænd udførlig information om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

Yderligere forsigtighedsregler

Patienter må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke donere sæd under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

Dette lægemiddel indeholder natrium

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

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

Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG plasma­koncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, ligesom aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering af MPA, når antacida, såsom magnesium- og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med mycophenolatmofetil. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos mycophenolatmofetil-patienter, som tog protonpumpehæmmere versus mycophenolatmofetil-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmere. Disse data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når mycophenolatmofetil gives samtidig med magnesium-og aluminumhydroxider, end når mycophenolatmofetil gives samtidig med protonpumpehæmmere.

Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske recirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske recirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af mycophenolatmofetil.

Colestyramin

Efter administration af en enkelt dosis mycophenolatmofetil på 1,5 g til normale raske personer, forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i fire dage, var der en reduktion på 40 % i MPA’s AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration på grund af risikoen for nedsat effekt af mycophenolatmofetil.

Ciclosporin A

Ciclosporin A’s (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA-behandling seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med mycophenolatmofetil og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer β-glukuronidaseproducerende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af mycophenolatmofetil, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der foretages en nøje klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når mycophenolatmofetil blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol hver for sig. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én mycophenolatmofetil-dosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

Lægemidler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker glukuronidering af MPA, kan ændre MPA eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med mycophanolatmofetil.

*Isavuconazol*

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i MPA AUC0-∞ med 35%.

*Telmisartan*

Samtidig administration af telmisartan og mycophenolatmofetil resulterede i et fald i MPA-koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR-gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptorgamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphatglucuronosyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem mycophenolatmofetil-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et studie med enkeltdosisindgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og i.v. ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på mycophenolatmofetils og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG- og ganciclovir-koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPAs farmakokinetik og dosisjustering af mycophenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får mycophenolatmofetil og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig bør dosisanbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

Orale kontraceptiva

Farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale kontraceptiva blev ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af mycophenolatmofetil og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen (AUC0-12 timer). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og mycophenolatmofetil-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

Sevelamer

Når mycophenolatmofetil blev administreret samtidig med sevelamer, faldt MPAs Cmax og AUC0-12 timer med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). Mycophenolatmpofetil bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af mycophenolatmofetil med andre phosphatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med mycophenolat­mofetil og tacrolimus samtidigt, blev MPAs Cmax og AUC som er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil, ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere mycophenolatmofetil-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimus­koncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forhøjer MPAGs plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forhøje plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

**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), inden behandling med Mycophenolate mofetil "Hexal" påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

Graviditet

Mycophenolatmofetil er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes nogen velegnet alternativ behandling til forebyggelse af afstødning af et transplanteret organ. Behandlingen må ikke påbegyndes, før der foreligger en negativ graviditetstest for at udelukke utilsigtet brug under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvindelige patienter i den reproduktive alder skal gøres opmærksom på den øgede risiko for spontan abort og medfødte misdannelser i begyndelsen af behandlingen og skal rådgives om graviditetsforebyggelse og planlægning.

Inden behandlingen med mycophenolatmofetil påbegyndes, skal kvinder i den fødedygtige alder have foretaget to negative graviditetstest(serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke utilsigtet eksponering af embryoet for mycophenolat. Det anbefales, at test nummer 2 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 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres, umiddelbart før behandlingen initieres, og en yderligere test udføres 8-10 dage senere.Graviditetstest skal gentages som klinisk indiceret (f.eks. efter enhver rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstest skal drøftes med patienten. Patienterne skal instrueres i omgående at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat er et potent teratogent stof hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser i tilfælde af eksponering under graviditet.

* Der er rapporteret om spontane aborter hos 45-49 % af gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en rapporteret hyppighed på mellem 12 og 33 % hos organtransplanterede patienter, der er blevet behandlet med andre immunosuppressiva end mycophenolatmofetil.
* Baseret på publicerede rapporter forekom der misdannelser hos 23-27 % af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditeten (sammenlignet med 2-3 % af levendefødte børn i den samlede population og ca. 4-5 % af levendefødte børn hos organtransplanterede patienter, der blev behandlet med andre immunosuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføringen er der set medfødte misdannelser, herunder indberetninger om multiple misdannelser, hos børn af patienter, der var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditeten i kombination med andre immunosuppressiva. Følgende misdannelser er de hyppigst indberettede:

* misdannelse af øret (f.eks. abnormtformet eller manglende ydre øre), atresi i ydre øregang (mellemøre);
* misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og okulær hypertelorisme;
* misdannelse af øjnene (f.eks. coloboma);
* medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septumdefekter;
* misdannelser af fingrene (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
* trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
* misdannelser i nervesystemet såsom spina bifida;
* nyreabnormaliteter.

Der har desuden været enkeltstående rapporter om følgende misdannelser:

* mikroftalmi;
* medfødt cyste i plexus choroideus;
* manglende udvikling af septum pellucidum;
* manglende udvikling af den olfaktoriske nerve.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Begrænsede data viser, at mycophenolsyre udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolsyre hos ammende spædbørn, er Mycophenolate mofetil Hexal kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Begrænset klinisk evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

Fertilitet

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter ved orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering ved denne dosis repræsenterer 2 - 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretrans­planterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering ved denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretrans­planterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- eller reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

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

Ikke mærkning.

Mycophenolatmofetil påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Mycophenolatmofetil kan forårsage døsighed, konfusion, svimmelhed, tremor og hypotension, og patienterne bør derfor tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Diarré (op til 52,6 %), leukopeni (op til 45,8 %), bakterieinfektioner (op til 39,9 %) og opkastning (op til 39,1 %) var blandt de mest almindelige og/eller alvorlige bivirkninger i forbindelse med administration af mycophenolatmofetil i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Der er også tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

Skema over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske studier og efter markedsføring er angivet i tabel 1 efter MedDRAs systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: 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) og meget sjælden (< 1/10.000). Da der er observeret store forskelle i hyppigheden af nogle bivirkninger på tværs af de forskellige transplantat-indikationer, er hyppighederne angivet separat for nyre-, lever- og hjertetransplanterede patienter.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Bivirkning****(MedDRA)****Systemorganklasse** | **Nyretransplantat**  | **Levertransplantat**  | **Hjertetransplantat**  |
|  | Hyppighed | Hyppighed | Hyppighed |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Bakterielle infektioner | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Svampeinfektioner | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Protozoale infektioner | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Virale infektioner | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| **Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)** |
| Benignt neoplasme af huden | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Lymfom | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Lymfoproliferativ lidelse | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Neoplasme | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Hudkræft | Almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| **Blod og lymfesystem** |
| Anæmi | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Pure red cell aplasia (PRCA) | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Knoglemarvssvigt | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Ekkymose | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Leukocytose | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Leukopeni | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Pancytopeni | Almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Pseudolymfom | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Trombocytopeni | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Acidose | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Hyperkolesterolæmi | Meget almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Hyperglykæmi | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hyperkaliæmi | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hyperlipidæmi | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Hypocalcæmi | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Hypokaliæmi | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hypomagnesæmi | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hypofosfatæmi | Meget almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Hyperurikæmi | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Arthritis urica | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Vægttab | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Konfusion | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Depression | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Insomnia | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Agitation | Ikke almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Angst | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Abnorme tanker | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| **Nervesystemet** |
| Svimmelhed | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hovedpine | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hypertoni | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Paræstesier | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Døsighed | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Tremor | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Konvulsion | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Dysgeusi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| **Hjerte** |
| Takykardi | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Hypertension | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hypotension | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Lymfocele | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Venetrombose | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Vasodilatation | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Bronkiektasi | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Hoste | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Dyspnø | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Interstitiel lungesygdom | Ikke almindelig | Meget sjælden | Meget sjælden |
| Pleural effusion | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Lungefibrose | Meget sjælden | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| **Mave-tarmkanalen** |
| Abdominal distension | Almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Abdominalsmerter | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Colitis | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Obstipation | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Nedsat appetit | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Diarré | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Dyspepsi | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Oesophagitis | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Opstød | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Almindelig |
| Flatulens | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Gastritis | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Gastrointestinal blødning | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Mavesår | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Gingival hyperplasi | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Ileus | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Mundsår | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Kvalme | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Pankreatitis | Ikke almindelig | Almindelig | Ikke almindelig |
| Stomatitis | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Opkastning | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| **Immunsystemet** |
| Hypersensitivitet | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Hypogammaglobulinæmi | Ikke almindelig | Meget sjælden | Meget sjælden |
| **Lever og galdeveje** |  |  |  |
| Forhøjede basiske phosphataser | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Forhøjetlaktatdehydrogenase | Almindelig | Ikke almindelig | Meget almindelig |
| Forhøjede leverenzymer | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hepatitis | Almindelig | Meget almindelig | Ikke almindelig |
| Hyperbilirubinæmi | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Gulsot | Ikke almindelig | Almindelig | Almindelig |
| **Hud og subkutane væv** |
| Acne | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Alopeci | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Udslæt | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hud hypertrofi | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Artralgi | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Muskelsvaghed | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| **Nyrer og urinveje** |
| Forhøjet serum-creatinin | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Forhøjet serum-carbamid | Ikke almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Hæmaturi | Meget almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Nedsat nyrefunktion | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Asteni | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Kulderystelser | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Ødemer | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Brok | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Utilpashed | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Smerter | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Feber | Meget almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| *De novo* purinsyntese hæmmere forbundet med akut inflammatorisk syndrom | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Maligniteter*

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive mycophenolatmofetil, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

*Infektioner*

Alle patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva, har forhøjet risiko for bakterielle, virale og svampeinfektioner (hvoraf nogle kan forårsage dødelige tilstande), inklusiv dem, der skyldes opportunistiske mikroorganismer og latent viral reaktivering. Risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). De mest alvorlige infektioner var sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mykobakteriel infektion. I kontrollerede kliniske studier hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik mycophenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder mycophenolatmofetil.

*Blod og lymfesystem*

Cytopenier, inklusiv leukopeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil og kan forårsage eller medvirke til infektioner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med mycophenolatmofetil (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med mycophenolatmofetil, hvor nogle har været dødelige.

Der er rapporteret om tilfælde af PRCA (pure red cell aplasia) hos patienter, som blev behandlet med mycophenolatmofetil (se pkt. 4.4).

Der er observeret enkeltstående tilfælde af abnorm neutrofilmorfologi, herunder den erhvervede Pelger-Hüet-anomali, hos patienter, som blev behandlet med mycophenolatmofetil. Disse ændringer er ikke forbundet med nedsat neutrofilfunktion. Disse ændringer kan indikere et ‘skift til venstre’ i neutrofilers modenhed i hæmatologiske undersøgelser, der fejlagtigt kan blive fortolket som et tegn på infektion hos immunkompromitterede patienter, f.eks. patienter, der får mycophenolatmofetil.

*Mave-tarmkanalen*

De mest alvorlige bivirkninger i fordøjelsessystemet var ulceration og blødninger, som er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil. Sår i munden, spiserøret, mavesækken, duodenum og tarmene, ofte forværret af blødninger, såvel som hæmatemese, melæna og hæmoragisk gastritis og colitis blev indberettet som almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. De mest almindelige bivirkninger i fordøjelsessystemet var diarré, kvalme og opkastning. Endoskopi af patienter med mycophenolatmofetil-relateret diarré har identificeret isolerede tilfælde af intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

*Overfølsomhed*

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktisk reaktion.

*Graviditet, puerperium og den perinatale periode*

Der er rapporteret om tilfælde af spontane aborter hos patienter eksponeret for mycophenolatmofetil, primært i første trimester, se pkt. 4.6.

*Medfødte tilstande*

Efter markedsføringen er der set medfødte misdannelser hos børn af patienter, der var eksponeret for mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva, se pkt. 4.6.

*Tilstande, der er relateret til luftveje, thorax og mediastinum*

Der er i enkeltstående tilfælde rapporteret om interstitiel lungesygdom og lungefibrose, i nogle tilfælde med fatal udgang, hos patienter, som blev behandlet med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva. Der er også rapporteret om bronkiektasi hos børn og voksne.

*Tilstande, der er relateret til immunsystemet*

Der er rapporteret om hypogammaglobulinæmi hos patienter, der fik mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ødemer, inklusiv perifere, ansigts- og skrotale ødemer, blev indberettet som meget almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. Smerter i led og muskler som myalgi, nakke- og rygsmerter blev også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

*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.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, og som fik 600 mg/m2 mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

*Ældre*

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter som får mycophenolatmofetil som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

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

**4.9 Overdosering**

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske forsøg og i perioden efter markedsføringen. I mange af disse tilfælde blev der ikke rapporteret om hændelser. I de tilfælde af overdosering, hvor der blev rapporteret om hændelser, faldt hændelserne inden for lægemidlets kendte sikkerhedsprofil.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis vil kunne resultere i oversuppression af immunsystemet og øge modtageligheden for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal behandlingen med mycophenolatmofetil afbrydes, eller dosen skal reduceres (se pkt. 4.4).

Det forventes ikke, at klinisk signifikante mængder af MPA eller MPAG vil kunne fjernes ved hæmodialyse. Galdesyrebindende midler, f.eks. colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af lægemidlet (se pkt. 5.2).

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til sygehuse samt efter ordination af speciallæger i gastroenterologi, hepatologi, kardiologi, lungemedicin eller nefrologi)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressiva, ATC-kode: L04AA06.

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethylesteren af MPA. MPA er en kraftig, selektiv, non-kompetitiv og reversibel hæmmer af inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH) og hæmmer derfor *de novo*-forløbet af guanosinnukleotidsyntesen uden inkorporering i DNA.

Da delingen af T- og B-lymfocytter i meget høj grad er afhængig af *de novo*-syntesen af puriner, mens andre celletyper kan anvende alternative veje, har MPA en kraftigere cytostatisk effekt på lymfocytter end på andre celler.

Ud over hæmningen af IMPDH og den deraf følgende deprivation af lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrolpunkter, som er ansvarlige for metabolisk programmering af lymfocytter. Det er blevet vist ved at bruge humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transskriptionsaktiviteter i lymfocytter fra et proliferativt stadie til katabolske processer som er relevante for metabolismen og overlevelse, til et anergisk stadie af T-celler, hvorved cellerne ikke reagerer på deres specifikke antigen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

 Efter oral administration sker der en hurtig og omfattende absorption af mycophenolat­mofetil og en komplet præsystemisk metabolisering til den aktive metabolit, MPA. Som det ses ved undertrykkelse af akut afstødning efter nyretransplantation, er den immunosuppressive aktivitet af mycophenolatmofetil korreleret med koncentrationen af MPA. Den gennemsnitlige biotilgængelighed af oralt mycophenolatmofetil baseret på AUC over MPA er 94 % i forhold til intravenøst mycophenolatmofetil. Mad har ingen effekt på omfanget af absorptionen (MPA’s AUC) af mycophenolatmofetil, når det administreres i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. Cmax af MPA faldt imidlertid med 40 % ved samtidig indtagelse af mad.

Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

Fordeling
Som følge af enterohepatisk recirkulation observeres der normalt sekundære stigninger i plasmakoncentrationen af MPA ca. 6-12 timer efter dosisadministration. Samtidig administration af colestyramin (4 g tre gange daglig) er forbundet med en reduktion i MPA’s AUC på ca. 40 %, hvilket tyder på, at der er en væsentlig enterohepatisk recirkulation. MPA er ved klinisk relevante koncentrationer 97 % bundet til plasmaalbumin.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og Cmax ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3–6 måneder efter transplantationen).

Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glucuronyltransferase (isoform UGT1A9) og omdannes til det inaktive phenolglucuronid af MPA (MPAG). *In vivo* omdannes MPAG tilbage til fri MPA via enterohepatisk recirkulation. Der dannes også et mindre acylglucuronid (AcMPAG). AcMPAG er farmakologisk aktiv og formodes at forårsage nogle af bivirkningerne ved MMF (diarré, leukopeni).

Elimination

En ubetydelig mængde af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosen) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterer i komplet genvinding af den administrerede dosis, hvor 93 % af den administrerede dosis genfindes i urinen, og 6 % genfindes i fæces. Størstedelen (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG fjernes ikke ved hæmodialyse ved de klinisk anvendte koncentrationer. Der fjernes dog små mængder MPAG ved høje plasmakoncentrationer af MPAG (> 100 µg/ml). Ved at påvirke lægemidlets enterohepatiske recirkulation reducerer galdesyrebindende midler, som f.eks. colestyramin, MPA’s AUC (se pkt. 4.9).

MPA’s fordeling afhænger af flere transportører. Organiske anion‑transporterende polypeptider (OATP’er) og "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP-isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein (BCRP) er transportører, som er forbundet med glukoronidernes udskillelse via galdevejene. "Multidrug resistance protein 1" (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men dets bidrag synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organiske aniontransportører.

Enterohepatiske recirkulation intefererer med nøjagtig bestemmelse af MPA's dispositionsparametre, der kan kun angives tilsyneladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set omtrentlige clearance værdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halveringstid var kortere (5-11 timer) med en lille forskel mellem nyre-, lever- eller hjertetransplantationspatienter. Hos de enkelte patienter varierede disse eliminationsparametre baseret på typen af immunsuppressiva, der blev givet samtidig, tid efter transplantation, plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når mycophenolatmofetil administreres sammen med ciclosporin (se pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

I et studie med enkeltdoser (6 forsøgspersoner/gruppe) var det observerede gennemsnitlige AUC over MPA i plasma hos forsøgspersoner med svær kronisk nyreinsufficiens (glomerulær filtrationshastighed på < 25 ml/min./1,73 m2) 28-75 % større end det observerede gennemsnit hos normale raske forsøgspersoner eller forsøgspersoner med mindre udtalt nyreinsufficiens. Det gennemsnitlige MPAG’s AUC ved enkeltdoser var 3-6 gange større hos forsøgspersoner med svær nyreinsufficiens end hos forsøgspersoner med mild nyreinsufficiens eller normale raske forsøgspersoner, hvilket stemmer overens med den kendte renale elimination af MPAG. Gentagen dosering med mycophenolatmofetil hos patienter med svær kronisk nyreinsufficiens er ikke blevet undersøgt. Der foreligger ingen data om hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær kronisk nyreinsufficiens.

*Forsinket graftfunktion efter nyretransplantation*

Hos patienter med forsinket graftfunktion efter nyretransplantation var det gennemsnitlige MPA’s AUC (0-12 t.) af samme størrelsesorden som det, der blev set hos patienter uden forsinket graftfunktion efter nyretransplantation. Det gennemsnitlige MPAG’s AUC(0-12 t.) i plasma var 2-3 gange større end hos patienter uden forsinket graftfunktion efter nyretransplantation. Der kan ske en forbigående stigning i den frie fraktion og plasmakoncentrationen af MPA hos patienter med forsinket graftfunktion efter nyretransplantation. Det synes ikke at være nødvendigt at justere dosen af mycophenolatmofetil.

*Nedsat leverfunktion*

Hos frivillige med alkoholforårsaget cirrose var glucuronideringen af MPA i leveren relativt upåvirket af parenkymatøs leversygdom. Effekten af leversygdom på denne proces afhænger sandsynligvis af den givne sygdom. Leversygdom med overvejende biliær skade, f.eks. primær biliær cirrose, kan imidlertid bevirke en anden effekt.

*Pædiatrisk population*

De farmakokinetiske parametre blev evalueret hos 49 nyretransplanterede børn og unge (i alderen 2-18 år), som fik en oral dosis mycophenolatmofetil på 600 mg/m2 to gange daglig. Med denne dosis blev der opnået AUC-værdier af MPA af samme størrelsesorden som de værdier, der blev set hos voksne nyretransplanterede patienter, som fik mycophenolat­mofetil i en dosis på 1 g to gange daglig kort efter og længere tid efter transplantationen. AUC-værdierne af MPA på tværs af aldersgrupperne var af samme størrelsesorden kort efter og længere tid efter transplantationen.

*Ældre*

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetil og dets metabolitter er ikke observeret at være anderledes hos ældre patienter (≥ 65 år) sammenlignet med yngre transplanterede patienter.

*Patienter, der tager orale kontraceptiva*

Et studie med samtidig administration af mycophenolatmofetil (1 g to gange dagligt) og kombinations-p-piller med ethinylestradiol (0,02 mg til 0,04 mg) og levonorgestrel (0,05 mg til 0,2 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg til 0,10 mg), der blev udført hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke tog andre immunosuppressiva) over 3 menstruationscyklusser i træk, viste, at mycophenolat ikke havde nogen klinisk relevant indflydelse på p-pillernes ovulationsundertrykkende effekt. Serumniveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke påvirket i signifikant grad. Farmakokinetikken af orale kontraceptiva påvirkedes ikke af samtidig administration af mycophanolatmofetil (se også pkt. 4.5).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Mycophenolatmofetil havde ingen tumorigen effekt i eksperimentelle modeller. Den højeste dosis, som er undersøgt i dyreforsøg vedrørende karcinogenicitet, resulterede i ca. 2-3 gange den systemiske eksponering (AUC eller Cmax), der blev observeret hos nyretransplanterede patienter ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g/dag, og 1,3-2 gange den systemiske eksponering (AUC eller Cmax), der blev observeret hos hjertetrans­planterede patienter ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g/dag.

To genotoksicitetsanalyser (*in vitro*-analyse af lymfomer fra mus og *in vivo*-mikronukleustest af knoglemarv fra mus) viste, at mycophenolatmofetil havde potentiale til at forårsage kromosomaberrationer. Disse effekter kan relateres til den farmakodynamiske virkningsmekanisme, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i følsomme celler. Der blev ikke påvist genotoksisk aktivitet i andre *in vitro*-analyser til sporing af genmutation.

 I dyreforsøg vedrørende teratologi hos rotter og kaniner forekom der fosterresorption og ‑misdannelser hos rotter ved brug af 6 mg/kg/dag (herunder anoftalmi, agnati og hydrocefalus) og hos kaniner ved brug af 90 mg/kg/dag (herunder kardiovaskulære og renale abnormiteter som ektokardi og ektopiske nyrer samt mellemgulvs- og navlebrok), mens der ikke sås maternel toksicitet. Den systemiske eksponering ved disse niveauer svarer omtrent til eller er lavere end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g/dag hos nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g/dag hos hjertetrans­planterede patienter (se pkt. 4.6).

Det hæmopoietiske og det lymfatiske system var de organer, der primært blev påvirket i toksikologiske dyreforsøg, hvor der blev administreret mycophenolatmofetil til rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved niveauer af systemisk eksponering, som svarer til eller er lavere end den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g/dag hos nyretransplanterede patienter. Der blev observeret gastrointestinale effekter hos hunde ved niveauer af systemisk eksponering, som svarede til eller var lavere end den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis. Ved den højeste dosis blev der hos aber også observeret gastrointestinale og renale effekter svarende til dehydrering (niveauer af systemisk eksponering, som svarede til eller var højere end den kliniske eksponering). Mycophenolatmofetils ikke-kliniske toksicitetsprofil synes at stemme overens med de hændelser, der er observeret i kliniske forsøg hos mennesker, hvorfra der nu frembringes sikkerhedsdata af større relevans for patientpopulationen (se pkt. 4.8).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Povidon (E 1201)

Talcum (E 553B)

Magnesiumstearat (E 470B)

Croscarmellosenatrium (E 468)

*Filmovertræk:*

Hypromellose (E 464)

Hydroxypropylcellulose (E 463)

Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521)

Sort jernoxid (E 172)

Rød jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVdC/Alu-blisterpakning

Pakningsstørrelser: 50 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**Repræsentant**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67639

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. januar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. januar 2025