

 29. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mycophenolatmofetil "Accord", hårde kapsler**

1. **D.SP.NR.**

 24953

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Mycophenolatmofetil "Accord"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler.

Lyseblå/fersken størrelse ’1’ hård gelatinekapsel præget med “MMF" på kapsellåget og “250" på selve kapslen, der indeholder hvidt til off-white pulver.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Mycophenolatmofetil er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indikeret til forebyggelse af akut afstødning af transplantat hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte- eller levertransplantater.

* 1. **Dosering og administration**

 Behandling med mycophenolatmofetil bør påbegyndes og fortsættes af transplantationsspecialister.

 **Dosering**

**Anvendelse ved nyretransplantation**

Voksne

Behandling med oral mycophenolatmofetil bør påbegyndes inden for 72 timer efter transplantation. Den anbefalede dosis til nyretransplantationspatienter er 1,0 g administreret to gange daglig (daglig dosis: 2 g).

Pædiatrisk population (fra 2 til 18 år)

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil er 600 mg/m2 administreret oralt to gange daglig (højst 2 g daglig). Mycophenolatmofetil-kapsler må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade større end 1,25 m2. Patienter med en legemsoverflade på 1,25 til 1,5 m2 kan få ordineret mycophenolatmofetilkapsler i en dosis på 750 mg to gange daglig (daglig dosis: 1,5 g). Patienter med en legemsoverflade på mere end 1,5 m2 kan få ordineret mycophenolatmofetilkapsler 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 være nødvendigt midlertidigt at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen. Dette skal ske med hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningernes sværhedsgrad.

Pædiatrisk population (< 2 år)

Der er begrænsede data om sikkerhed og effekt vedrørende børn under 2 år. Disse data er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisanbefalinger, og derfor kan det ikke anbefales at anvende mycophenolatmofetil til denne aldersgruppe.

**Anvendelse ved hjertetransplantation**

Voksne

Behandling med oral mycophenolatmofetil bør påbegyndes inden 5 dage efter transplantation. Den anbefalede dosis til hjertetransplantationspatienter er 1,5 g administreret to gange daglig (daglig dosis: 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen tilgængelige data vedrørende hjertetransplanterede børn.

**Anvendelse ved levertransplantation**

Voksne

Mycophenolatmofetil skal gives intravenøst i de 4 første dage efter en levertransplantation, hvorefter oral administration skal påbegyndes, så snart det tåles. Den anbefalede orale mycophenolatmofetil-dosis til levertransplantationspatienter er 1,5 g to gange daglig (daglig dosis: 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen tilgængelige data vedrørende levertransplanterede børn.

**Anvendelse til særlige populationer**

Ældre:

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

Nedsat nyrefunktion**:**Ved nyretransplanterede patienter med svær, kronisk nyreinsufficiens (glomerulær filtration < 25 ml/min/1,73 m2), bortset fra den umiddelbare post-transplantionsperiode, bør doser på mere end 1 g administreret to gange dagligt undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyregraftfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der findes ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nyreinsufficiens.

Svært nedsat leverfunktion:

Det er ikke nødvendigt med dosisjusteringer hos patienter med svær leverparenchymlidelse. Der findes ingen tilgængelige data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenchymsygdom.

Behandling under afstødningsepisoder:

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPA’s farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af mycophenolatmofetil er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af mycophenolatmofetil-dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data vedrørende afstødning af levertransplantat.

*Pædiatrisk population*

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

Administration

Oral administration

*Forholdsregler der skal tages før håndtering eller administrering af dette lægemiddel.*

Da mycophenolatmofetil har demonstreret teratogen virkning på rotter og kaniner, må mycophenolatmofetilkapsler ikke åbnes eller knuses. Undgå indånding og at pulveret i mycophenolatmofetilkapsler kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinder. Hvis dette alligevel sker, skal huden vaskes omhyggeligt med sæbe og vand, og øjnene skal skylles med rent vand.

* 1. **Kontraindikationer**
* Mycophenolatmofetil ”Accord” må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for Mycophenolatmofetil ”Accord” (se pkt. 4.8).
* Mycophenolatmofetil ”Accord” må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
* Mycophenolatmofetil ”Accord”-behandling 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 ”Accord” 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 anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6).
	1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Neoplasma

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer mycophenolatmofetil, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression snarere end til brugen af et bestemt stof. 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 solblok med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, der behandles med immunsuppressiva inklusive mycophenolatmofetil har risiko for at få opportunistiske infektioner (bakterielle, svamp, virale og protozoale), fatale infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B- eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus associeret med nefropati, JC-virusassocieret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis som følge af reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C er rapporteret hos smittebærerer behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte tilknyttet en høj samlet immunsuppressiv byrde og kan føre til alvorlige eller fatale tilstande, som læger bør tage i betragtning i den differentielle diagnose 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 hypogammaglobulinæmi i forbindelse med recidiverende infektioner hos patienter behandlet med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva. I nogle af disse tilfælde resulterede udskiftning af mycophenolatmofetil med et andet immunosuppressivum i, at serum-IgG-niveauerne normaliseredes. Patienter, der får mycophenolatmofetil og udvikler recidiverende infektioner, skal have målt deres serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi, skal klinisk passende tiltag overvejes, idet de potente cytostatiske effekter, som mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter, tages i betragtning.

Der er publiceret rapporter om bronkiektasi hos voksne og børn behandlet med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva. I nogle af disse tilfælde resulterede udskiftning af mycophenolatmofetil med et andet immunosuppressivum i bedring af de respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være forbundet med hypogammaglobulinæmi eller med en direkte effekt på lungerne. Der er også isolerede rapporter om interstitiel lungesygdom og pulmonal fibrose. Nogle af disse tilfælde var fatale (se afsnit 4.8). Det anbefales, at patienter, der udvikler vedvarende pulmonale symptomer såsom hoste og dyspnø, undersøges.

Blod og immunsystem

Patienter, der får mycophenolatmofetil, bør monitoreres for neutropeni, der kan være relateret til mycophenolatmofetil, samtidige lægemidler, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter på mycophenolatmofetil bør have foretaget fuldstændig blodtælling ugentligt 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 (absolut neutrofilocyttal < 1,3 x 103/µl), er det måske påkrævet at afbryde eller stoppe behandlingen med mycophenolatmofetil.

Tilfælde af pure red cell-aplasi (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen bag mycophenolatmofetil-induceret PRCA kendes ikke. PRCA kan forsvinde ved dosisreduktion eller seponering af mycophenolatmofetil-behandlingen. Ændringer i mycophenolatmofetil-behandlingen bør kun ske under passende supervision hos modtagere af transplantet for at minimere risikoen for graftafstødning (se pkt. 4.8).

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

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

Mave-tarm-kanalen

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

Mycophenolatmofetil er en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenase) hæmmer. Det bør derfor undgås til patienter med sjældne arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsupressiva som interfererer med MPAs 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 MPAs 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 passende, når der skiftes kombinationsbehandling (fx fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (fx risiko for afvisning, behandling med antibiotika), tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

Det anbefales, at mycophenolatmofetil ikke administreres samtidig med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risk/benefit for mycophenolatmofetil i kombination med tacrolimus eller sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter kan have en øget risiko for bivirkninger såsom visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) viræmi/syndrom) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer (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.

Prævention (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 behandling med Mycophenolatmofetil ”Accord” 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 antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

For at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolatmofetil og for at give yderligere vigtige sikkerhedsoplysninger vil indehaveren af markedsføringstilladelsen levere undervisningsmateriale til sundhedspersonale. Undervisningsmaterialet vil styrke advarslerne om mycophenolatmofetils teratogenicitet, rådgive om prævention før behandlingen starter og rådgive om behovet for graviditetstest. Lægen bør give fulde patientoplysninger om den teratogene risiko og de forebyggende graviditetsforanstaltninger til kvinder i den fødedygtige alder og, hvor det er nødvendigt, til mandlige patienter.

Yderligere forholdsregler

Patienterne må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolatmofetil. Mænd bør ikke donere sæd under behandlingen eller i 90 dage efter seponering af mycophenolatmofetil.

Natrium indhold

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

* 1. **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 MPAG’s (MPA’s phenoliske glucuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Eftersom MPAG-plasmakoncentrationer, ligesom aciclovir-koncentrationer, forhøjes ved tilstedeværelse af nyreinsufficiens, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller deres 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 administeret sammen med mycophenolatmofetil. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos mycophenolatmofetil-patienter, som tog protonpumpehæmmer *versus* mycophenolatmofetil-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmer. 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

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

Colestyramin

Efter enkeltdosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal iagttages forsigtighed ved samtidig administration pga. muligheden for nedsat effekt af mycophenolatmofetil.

Ciclosporin A

Ciclosporin A's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil.

Derimod må en stigning i MPA’s AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA-behandling standses. CsA inteferer 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 skiftes 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-enkeltdosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

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

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

Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i eksponering for 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 receptor gamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase 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 en undersøgelse med enkelt dosis-indgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og intravenøs 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 MPA’s farmakokinetik, og dosisjustering af mycophenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får mycophenolatmofetil og ganciclovir eller deres prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig, bør dosisanbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne monitoreres omhyggeligt.

Orale antikonceptionsmidler

Farmakokinetikken og farmakodynamikken af orale antikonceptionsmidler 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 (AUC 0-12 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 MPA- Cmax og AUC0-12 timer med henholdsvis 30 % og 25 %, uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af afstødning af transplantat). Mycophenolatmofetil 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 fosfatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med mycophenolatmofetil og tacrolimus samtidigt, blev MPA’s AUC og Cmax – mycophenolatmofetils aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. Hos levertransplanterede patienter blev AUC for tacrolimus dog øget med ca. 20 %, når flere mycophenolatmofetil-doser (1,5 g [BID]) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus (se også pkt. 4.4). Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen dog tilsyneladende ikke påvirket af mycophenolatmofetil.

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar.

Antistofresponset over for andre vacciner kan nedsættes (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forhøjer MPAG's 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 det andet stof, der udskilles ved tubulær sekretion.

* 1. **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 Mycophenolatmofetil ”Accord” 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 passende alternative behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

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

Før mycophenolatmofetil-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering for et foster. 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 8 -10 dage senere.

En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

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

• Spontante 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 litteratur rapporter 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 øre), tillukning af øregangen (mellemøret);

• misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;

• abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);

• medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;

• 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 vist 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 mycophenolatmofetil kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Den begrænsede tilgængelige kliniske 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 sexuelt 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 i orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering af 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 en undersøgelse af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos første generations afkom ved fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering af denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering af 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 hjertetransplantationspatienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- og reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

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

* 1. **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.

**Tabel 1: Bivirkninger**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Bivirkning** | **Nyretransplantat** | **Levertransplantat** | **Hjerte-transplantat**  |
| **Systemorganklasse** | 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 afhuden | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Lymfom | Ikke almindelig | Ikke almindelig | Ikke almindelig |
| Lymfoproliferativ sygdom | 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 |
| Ecchymose | 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 |
| Somnolens | 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-tarm-kanalen** |
| 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 basiskephosphataser | 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** |
| Alopeci | Almindelig | Almindelig | Almindelig |
| Udslæt | Almindelig | Meget almindelig | Meget almindelig |
| Acne | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Hud hypertrofi | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Arthralgi | Almindelig | Almindelig | Meget almindelig |
| Muskelsvækkelse | 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 administrations-stedet** |
| 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 mycobakteriel 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.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med mycophenolatmofetil (se pkt 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med Mycophenolatmofetil. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske analyser antyder, at disse ændringer er et ”venstre skift” i modenhed af neutrofilerne, som fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med 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).

*Hypersensitivitet*

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

*Graviditet, puerperium og den perinatale periode*

Der er rapporteret tilfælde af spontan abort hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, 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 Mycophenolatmofetil ”Accord” i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne.

*Immunsystemet*

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva.

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ødemer, inklusive perifere, ansigts- og skrotalødemer, 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, der fik 600 mg/m2 mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var arten og hyppigheden af utilsigtede hændelser generelt den samme som den, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede utilsigtede hændelser 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 utilsigtede hændelser som følge af immunsuppression. Ældre patienter, som får mycophenolatmofetil som led i et immunsupprimerende kombinations-regimen, 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske undersøgelser og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret utilsigtede hændelser. I de tilfælde af overdosis, hvor der var utilsigtede hændelser, fandtes disse at være inden for den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af mycophenolatmofetil afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder af MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, såsom colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

* 1. **Udlevering**

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

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Terapeutisk klassifikation: Immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA06.

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af mycophenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af inosin-monofosfat-dehydrogenase (IMPDH) og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres proliferation, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

Udover 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 transkriptionsaktiviteter 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.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af mycophenolatmofetil korreleret til MPA-koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA-AUC, er 94 % i forhold til intravenøs mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på absorptionen (MPA-AUC) af mycophenolatmofetil, når mycophenolatmofetil gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA Cmax var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

Fordeling

Som et resultat af det enterohepatiske kredsløb observeres sekundære stigninger i plasmakoncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA-AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

MPA er ved klinisk relevante koncentrationer for 97 %'s vedkommende bundet til plasma-albumin.

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) til et inaktivt phenolglucuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af MMF’s bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfinding af den administrerede dosis: 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke med hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG. Galdesyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9).

MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OATPer) 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 associeret med glukoroniders galdesekretion. Multidrug resistance protein1(MDR1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænsettil 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 tilsyndeladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set omtrentlige clearanceværdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halvveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halvveringstid 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 MPA administreres sammen med cyclosporin (se pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

Særlige populationer

*Nyreinsufficiens*

I en enkeltdosis-undersøgelse (6 personer per gruppe) blev middel plasma-MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nyreinsufficiens (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min-1/1,73 m-2) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med mindre grad af nyreinsufficiens. Imidlertid var middel enkelt-dosis MPAG AUC 3-6 gange højere hos personer med svær nyreinsufficiens end hos personer med let nyreinsufficiens eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nyreinsufficiens er ikke blevet undersøgt. Der er ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær kronisk nyreinsufficiens.

*Forsinket renal transplantatfunktion*

Hos patienter med forsinket renal graftfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA-AUC0-12 timer sammenlignelig med, hvad man så hos post-transplantationspatienter uden forsinket graftfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG-AUC0-12 timer var 2-3 gange højere end hos post-transplantationspatienter uden forsinket graftfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal graftfunktion. Justering af mycophenolatmofetil-dosis er ikke nødvendig.

*Leverinsufficiens*

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA-glucuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkymsygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på disse processer afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Imidlertid kan hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose vise en anden virkning.

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetiske parametre blev evalueret hos 49 nyretransplanterede børn (i alderen 2-18 år), som fik 600 mg/m2 mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA-AUC-værdier svarende til dem hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik mycophenolatmofetil 1 g to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA-AUC-værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

*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 BID) og orale kontraceptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05–0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af mycophenolatmofetil på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontraceptiva. Serumniveauet af luteiniserende hormon (LH), folikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontraceptiva påvirkedes ikke i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se pkt. 4.5).

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

 I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den højeste testede dosis i dyre-carcinogenicitetsundersøgelser resulterede i ca. 2-3 gange den systemiske eksponering (AUC eller Cmax), der er observeret hos nyre-transplantationspatienter, som fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3-2 gange den systemiske eksponering (AUC eller Cmax) observeret hos hjerte-transplantationspatienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitetstest (*in vitro-*muselymfom-test og *in vivo*-museknoglemarvs-mikronucleus- test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro*-test for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Ved teratologiske undersøgelser på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og renal-anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g til hjertetransplanterede patienter (se pkt. 4.6.)

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de primære organer, der blev påvirket i de toksikologiske undersøgelser, som blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger blev observeret hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale og renale påvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer at være i overensstemmelse med utilsigtede hændelser observeret i de humane kliniske undersøgelser, som nu giver sikkerhedsdata, der er mere relevante for patientpopulationen (se pkt. 4.8).

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Cellulose, mikrokrystallisk

Hydroxypropylcellulose

Povidon K 90

Croscarmellosenatrium

Talcum

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine

Natriumlaurilsulfat

FD og C Blue 2 (E132)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Sort blæksammensætning: Shellak og sort jerndioxid.

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 36 måneder.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30° C.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 PVC/PVDC/aluminiumsblister

Pakningsstørrelser

1 æske med 100 kapsler (i blisterpakninger á 10 stk.)

1 æske med 300 kapsler (i blisterpakninger á 10 stk.)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 49178

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. maj 2010 (filmovertrukne tabletter)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 29. november 2024