

 19. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mycophenolatmofetil "Accord",**

**pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

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

 24953

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Mycophenolatmofetil "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hvert hætteglas indeholder, hvad der svarer til 500 mg mycophenolatmofetil (som hydrochloridsalt).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til offwhite, lyofiliseret pulver med en pH-værdi på ca. 2,4 til 4,1 og en osmolalitet i intervallet ca. 300 til 340 mOsmol/kg efter rekonstritution og fortynding med 5 % glucose til opløsning til intravenøs infusion til en koncentration på 6 mg/ml.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Mycophenolatmofetil "Accord" er i kombination med ciclosporin og kortikosteroider indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, som modtager allogene nyre- eller levertransplantater.

**4.2 Dosering og administration**

 Behandling med Mycophenolatmofetil "Accord" bør påbegyndes og fortsættes af transplantationsspecialister med passende kvalifikationer.

**ADVARSEL: Mycophenolatmofetil til opløsning til intravenøs infusion må aldrig indgives som hurtig injektion eller intravenøs bolusinjektion.**

**Dosering**

Mycophenolatmofetil "Accord" er et doseringsalternativ til mycophenolatmofetil i orale former (kapsler, tabletter og pulver til oral suspension) og kan administreres i op til 14 dage. Den første dosis Mycophenolatmofetil "Accord" skal gives inden for 24 timer efter transplantationen.

Nyretransplanterede patienter

Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (en daglig dosis på 2 g).

Levertransplanterede patienter

Den anbefalede dosis af Mycophenolatmofetil "Accord" til levertransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (en daglig dosis på 2 g). Mycophenolatmofetil "Accord" skal gives intravenøst i de første 4 dage efter levertransplantation, og oral mycophenolatmofetil skal initieres, så snart det kan tolereres. Den anbefalede dosis oral mycophenolatmofetil til levertransplanterede patienter er 1,5 g administreret to gange daglig (en daglig dosis på 3 g).

Anvendelse til særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Sikkerhed og effekt af mycophenolatmofetil hos pædiatriske patienter er ikke blevet fastslået. Der foreligger ingen farmakokinetiske data vedrørende mycophenolatmofetil til pædiatriske nyretransplanterede patienter. Der foreligger ingen farmakokinetiske data vedrørende pædiatriske patienter efter levertransplantation.

*Ældre*

Den anbefalede dosis på 1 g administreret to gange daglig til nyre- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

*Nyreinsufficiens*

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

*Svært nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med svær leverparenchymlidelse.

*Behandling under afstødningsepisoder*

Mycophenolsyre (MPA) er mycophenolatmofetils aktive metabolit. Nyretransplantatafstødning medfører ingen ændringer af MPA’s farmakokinetik; dosisreduktion eller seponering af Mycophenolatmofetil "Accord" er ikke nødvendig. 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**

Efter rekonstitution til en koncentration på 6 mg/ml skal Mycophenolatmofetil "Accord" administreres som langsom intravenøs infusion over en periode på 2 timer, enten via en perifer eller en central vene (se pkt. 6.6).

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet

Da mycophenolatmofetil har udvist teratogene virkninger hos rotter og kaniner, skal direkte kontakt mellem hud eller slimhinder og tørt pulver eller opløsninger af Mycophenolatmofetil "Accord" undgås. Hvis en sådan kontakt forekommer, skal der vaskes grundigt med sæbe og vand. Øjnene skylles med rent vand.

Se pkt. 6.6 for instruktioner vedrørende rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration.

**4.3 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" er kontraindiceret til patienter, der er allergiske over for polysorbat 80.

Mycophenolatmofetil "Accord" må ikke anvendes hos fertile kvinder, der ikke anvender højeffektiv kontraception (se ptkt. 4.6).

Behandling med Mycophenolatmofetil "Accord" må ikke påbegyndes hos fertile kvinder, medmindre der foreligger en negativ graviditetstest, så uønsket anvendelse under graviditet udelukkes (se pkt. 4.6).

Mycophenolatmofetil "Accord" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes passende behandlingsalternativer, der kan forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).

Mycophenolatmofetil "Accord" bør ikke anvendes til kvinder, der ammer (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Neoplasmer

Patienter, som får immunosuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, der inkluderer Mycophenolatmofetil "Accord", 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 immunosuppression snarere end til brugen af et bestemt stof. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og ultraviolet lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solcreme med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som behandles med immunosuppressiva, herunder Mycophenolatmofetil "Accord", har øget risiko for at få opportunistiske infektioner (bakterielle, fungale, 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 smittebærere behandlet med immunosuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunosuppressiv byrde og kan føre til alvorlige eller fatale tilstande, som læger bør tage i betragtning i den differentielle diagnose hos immunosupprimerede patienter med nedsat 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 "Accord" og udvikler recidiverende infektioner, skal have målt deres serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi, skal passende kliniske 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 pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter, der udvikler vedvarende pulmonale symptomer såsom hoste og dyspnø, undersøges.

Blod og immunsystem

Patienter, der får Mycophenolatmofetil "Accord", bør monitoreres for neutropeni, der kan være relateret til Mycophenolatmofetil "Accord", samtidige lægemidler, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter på Mycophenolatmofetil "Accord" 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 "Accord".

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

Patienter, der får Mycophenolatmofetil "Accord", skal informeres om, at de straks skal indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvssvigt.

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

Mave-tarm-kanalen

Mycophenolatmofetil er blevet sat i forbindelse med en øget forekomst af utilsigtede hændelser i fordøjelsessystemet inklusive sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation. Mycophenolatmofetil "Accord" 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 "Accord" (se også pkt. 4.5). En vis grad af enterohepatisk recirkulation kan forventes efter intravenøs administration af Mycophenolatmofetil "Accord". 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).

Det frarådes, at Mycophenolatmofetil "Accord" administreres samtidig med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risk/benefit-forholdet for mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet fastslået (se pkt. 4.5).

Særlige populationer

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

Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (anslået frekvens på 23 % til 27 %) er rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er Mycophenolatmofetil "Accord" kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes passende behandlingsalternativer, der kan forhindre afstødning af transplantatet. Fertile kvinder skal informeres om risiciene og følge de anbefalinger, der gives under pkt. 4.6 (f.eks. kontraceptive metoder, graviditetstests) før, under og efter behandling med Mycophenolatmofetil "Accord". Lægen skal sikre, at kvinder, der tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af effektiv prævention og nødvendigheden af straks at kontakte lægen, 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 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 foretrækkes 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 mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation vil indehaveren af markedføringstilladelsen tilvejebringe uddannelsesmateriale til sundhedspersonale. Uddannelsesmaterialet vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om antikonception inden påbegyndelse af behandlingen og vejledning i nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give fertile kvinder og - hvor det er relevant - 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 90 dage efter seponering af mycophenolat.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, 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 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.

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 oral 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 interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med Mycophenolatmofetil "Accord" og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser Mycophenolatmofetil "Accord" (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 ”Accord”, 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 ”Accord” blev administreret samtidigt med norfloxacin og 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 MPA's 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 Mycophenolatmofetil ”Accord”.

Isavuconazol

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

Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og Mycophenolatmofetil "Accord" 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 "Accord"-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 af samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, der 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). Det anbefales dog, at mycophenolatmofetil 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 "Accord" med andre fosfatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

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

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

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne.

Potenielle 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 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 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 ”Accord” er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes et passende behandlingsalternativ. Behandlingen må ikke påbegyndes, før der foreligger en negativ graviditetstest, så uønsket anvendelse under graviditet kan udelukkes.

Når behandlingen påbegyndes, skal fertile kvinder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes i forebyggelse af graviditet og graviditetsplanlægning.

Før påbegyndelse af Mycophenolatmofetil ”Accord”-behandling skal fertile kvinder have foretaget 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 foretages, når det er klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende brug af kontraception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten.

Patienter bør instrueres i 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 i tilfælde af eksponering under graviditet:

• Spontante aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, der blev eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på
12 til 33 % hos patienter, som havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.

• Baseret på rapporter i litteraturen forekom misdannelser hos 23 til 27 % af de levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditeten (sammenlignet med 2 til 3 % hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5 % hos patienter, som havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføringen er der observeret medfødte misdannelser, og der er bl.a. rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten er blevet behandlet med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva. Følgende misdannelser er rapporteret hyppigst:

• 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 septumdefekter;

• misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);

• trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);

• misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;

• renale abnormiteter.

Desuden har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

• mikroftalmi;

• medfødt plexus choriodeus-cyste;

• septum pellucidum agenesi;

• nervus olfactorius agenesi.

Dyreforsøg 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 "Accord" 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 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 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. 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. 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**

Mycophenolatmofetil "Accord" påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da Mycophenolatmofetil "Accord" kan forårsage somnolens, 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 "Accord" 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- og levertransplanterede patienter.

# Tabel 1 Bivirkninger

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

Bivirkninger som kunne tilskrives den perifere intravenøse infusion var flebitis og tromboser som begge blev observeret hos 4 % af de patienter, som blev behandlet med mycophenolatmofetil.

*Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

*Maligniteter*

Patienter der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusiv mycophenolatmofetil har forhøjet risiko for at udvikle lymfomer og andre maligniteter, særligt 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 nyretransplanterede 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- 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 "Accord", 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 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*

*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 har, sammenlignet med yngre patienter, højere risiko for visse infektioner (inklusiv invasiv vævssygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis for gastrointestinal blødning og lungeødem.

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 om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

 Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske forsøg og efter markedsføring. I mange af disse tilfælde blev der ikke rapporteret uønskede hændelser. I de tilfælde af overdosis, hvor der var uønskede hændelser, lå 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 "Accord" 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).

**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. Immunosuppressive midler. ATC-kode: L 04 AA 06.

Virkningsmekanisme

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

Fordeling

Efter intravenøs administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt metabolisering til den aktive metabolit, MPA. Moderstoffet mycophenolatmofetil kan måles systemiskunder intravenøs infusion. MPA i klinisk relevante koncentrationer er 97 % bundet til plasmaalbumin.

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

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 primært af glucuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid 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 mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

En ubetydelig mængde 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 rekredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9).

MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OATer) og multidrug resistance protein 2 (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukoroniders galdesekretion. Multidrug resistance protein 1 (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

Enterohepatiske recirkulation interfererer 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 clearanceværdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var de gennemsnitlige clearanceværdier 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 og plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når Mycophenolatmofetil "Accord" 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.

Ækvivalens med oral administration

MPA-AUC-værdier målt efter administration af 1 g intravenøs mycophenolatmofetil 2 gange daglig til nyretransplanterede patienter i den tidlige posttransplantationsfase er sammenlignelige med dem, der er observeret efter oral administration af 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig. Hos levertransplanterede patienter resulterede administration af 1 g intravenøs mycophenolatmofetil to gange daglig fulgt af 1,5 g oral mycophenolatmofetil to gange daglig i MPA-AUC-værdier svarende til dem, man fandt hos nyretransplanterede patienter, der fik 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig.

Særlige populationer

*Nyreinsufficiens*

I et enkeltdosis-studie (6 personer per gruppe) var det gennemsnitlige plasma-MPA-AUC, der observeredes hos personer med svær, kronisk nyreinsufficiens (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m2), 28-75 % højere end middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med mindre grad af nyreinsufficiens. Det gennemsnitlige enkelt-dosis-MPAG-AUC var 3-6 gange højere hos personer med svær nyreinsufficiens end hos personer med let nyreinsufficiens eller normale, sunde personer, hvilket er i overensstemmelse med den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nyreinsufficiens er ikke blevet studeret. Der er ingen tilgængelige data for levertransplanterede patienter med svær kronisk nyreinsufficiens.

*Forsinket renal transplantatfunktion*

Hos patienter med forsinket renal graftfunktion post-transplantativt var det gennemsnitlige MPA-AUC(0–12 timer) sammenligneligt med, hvad man så hos post-transplantations­patienter uden forsinket graftfunktion. Det gennemsnitlige plasma-MPAG-AUC(0–12 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. Det ser ikke ud til, at justering af Mycophenolatmofetil ”Accord”-dosis er nødvendig.

*Leverinsufficiens*

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

*Ældre*

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetils 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 af samtidig administration af mycophenolatmofetil (1 g to gange daglig) 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 immunosuppressiva) 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 af samtidig administration af Mycophenolatmofetil "Accord" (se også pkt. 4.5).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

To genotoksicitetstest (en *in vitro*-muselymfom-test og en*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.

I teratologiske studier med rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (herunder anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (herunder kardiovaskulære og renale anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) ved 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 (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de primære organer, der blev påvirket i de toksikologiske studier, som blev foretaget med mycophenolatmofetil til 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. 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 uønskede hændelser observeret i kliniske forsøg med mennesker, som nu giver sikkerhedsdata, der er mere relevante for patientpopulationen (se pkt. 4.8).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Polysorbat 80

Citronsyre

Saltsyre

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

 Mycophenolatmofetil "Accord" må ikke blandes med eller administreres samtidig med og via samme kateter som andre intravenøse lægemidler eller infusionsblandinger.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, bortset fra dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: 2 år.

Rekonstitution og fortynding

Efter rekonstitution og fortynding er der demonstreret kemisk og fysisk brugsstabilitet af opløsningen til infusion i 24 timer ved 20-30 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold før anvendelsen brugerens ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Vedrørende opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 20 ml klart hætteglas af type I med grå butylgummiprop og "flip off"-forsegling af aluminium.

Pakningsstørrelser: 1 og 4 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Præparering af opløsning til infusion (6 mg/ml)

Mycophenolatmofetil "Accord" indeholder ikke et antibakterielt konserveringsmiddel. Derfor skal rekonstitution og fortynding af produktet foregår under aseptiske forhold.

Mycophenolatmofetil "Accord" skal præpareres i to trin: Det første trin består i rekonstitution med 5 % glukose til intravenøs infusion, og det andet trin består i fortynding med 5 % glukose til intravenøs infusion. En detaljeret beskrivelse af præpareringen er givet nedenfor:

*Trin 1*

|  |  |
| --- | --- |
| a. | Der anvendes to hætteglas med Mycophenolatmofetil "Accord" til præparering af hver 1 g dosis. Rekonstituer indholdet af hvert hætteglas ved injektion af 14 ml 5 % glukose til intravenøs infusion. |
| b. | Ryst forsigtigt hætteglasset, så lægemidlet opløses og der fås en let gullig opløsning. |
| c. | Inspicer opløsningen for partikler og misfarvning før yderligere fortynding. Kassér hætteglasset, hvis der ses partikler eller misfarvning. |

*Trin 2*

|  |  |
| --- | --- |
| a. | Indholdet af de to rekonstituerede hætteglas (ca. 2×15 ml) fortyndes yderligere til 140 ml med 5 % glukose til intravenøs infusion. Den endelige koncentration af opløsningen er 6 mg/ml mycophenolatmofetil. |
| b. | Inspicer opløsningen for partikler og misfarvning før yderligere fortynding. Kassér hætteglasset, hvis der ses partikler eller misfarvning. |

Hvis opløsningen til infusion ikke præpareres umiddelbart inden indgift, skal indgift af opløsningen til infusion påbegyndes inden for 24 timer efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet. Opbevar opløsningen ved 15-30° C.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 54038

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. maj 2010 (filmovertrukne tabletter)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 19. november 2024