

 9. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Mycophenolsyre "Tillomed", enterotabletter**

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

33431

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mycophenolsyre "Tillomed"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver enterotablet indeholder henholdsvis 180 mg og 360 mg mycophenolsyre (som mycophenolatnatrium).

Mycophenolsyre "Tillomed" 180 mg

Hjælpestof(fer) som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrat: 66,25 mg pr. tablet

Mycophenolsyre "Tillomed" 360 mg

Hjælpestof(fer) som behandleren skal være opmærksom på:

Lactosemonohydrate: 132,50 mg pr. tablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Enterotabletter

Mycophenolsyre "Tillomed" 180 mg

Limegrønfarvet enterisk overtrukket rund tablet med skrå kanter, præget med "HP 544" på den ene side og glat på den anden side.

Mycophenolsyre "Tillomed" 360 mg

Bleg orange-rød farvet enterisk overtrukket oval tablet, præget med "HP 545" på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Mycophenolsyre "Tillomed" er indiceret i kombination med ciclosporin og kortikosteroider til forebyggelse af akut transplantationsafstødning hos voksne patienter, der har fået foretaget allogen nyretransplantation.

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med mycophenolsyre skal påbegyndes og opretholdes af relevant kvalificerede transplantationsspecialister.

Dosering

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

For yderligere information om tilsvarende terapeutiske doser af mycophenolatnatrium og mycophenolatmofetil se pkt. 4.4 og 5.2.

Hos *de-novo* patienter skal Mycophenolsyre "Tillomed" påbegyndes inden for 72 timer efter transplantationen.

Særlige populationer

*Pædiatrisk population*

Der er utilstrækkelige data til rådighed til at understøtte sikkerhed og effekt af mycophenolsyre hos børn og unge. Der findes begrænsede farmakokinetiske data for nyretransplanterede børn (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Den anbefalede dosis hos ældre patienter er 720 mg 2 gange daglig.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket funktion af nyretransplantatet efter operationen (se pkt. 5.2).

Patienter med svær nyreinsufficiens (glomerulær filtrationshastighed < 25 ml·min-1·1,73 m-2) skal monitoreres omhyggeligt og den daglige dosis af Mycophenolsyre "Tillomed" må ikke overstige 1440 mg.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverinsufficiens.

Behandling under afstødningsepisoder

Nyretransplantationsafstødning medfører ikke ændringer i farmakokinetikken af mycophenolsyre (MPA); ændringer i dosis eller seponering af Mycophenolsyre "Tillomed" er ikke nødvendig.

Administration

Mycophenolsyre "Tillomed" kan tages med eller uden mad. Patienten skal imidlertid lægge sig fast på én af disse muligheder og overholde denne (se pkt. 5.2).

For at bevare entero-overtrækket, må mycophenolsyre tabletter ikke knuses. Hvis det er nødvendigt at knuse Mycophenolsyre "Tillomed" tabletter, bør inhalation af pulver eller direkte kontakt mellem pulveret og hud eller slimhinder undgås. Vask omhyggeligt med sæbe og vand, hvis en sådan kontakt forekommer. Skyl øjnene med rent vand. Dette skyldes den teratogene virkning af mycophenolat.

**4.3 Kontraindikationer**

Mycophenolsyre må ikke anvendes hos patienter med overfølsomhed over for mycophenolatnatrium, mycophenolsyre eller mycophenolatmofetil eller over for et eller flere af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.

Mycophenolsyre må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender særdeles effektive antikonceptionsmetoder.

Behandlingen må ikke initieres hos fertile kvinder uden, at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).

Mycophenolsyre må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).

Mycophenolsyre må ikke anvendes hos ammende kvinder (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter, der får immunosuppressiv behandling i kombinationsregimer, inklusive mycophenolsyre, er i øget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligniteter, særligt i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes i højere grad at hænge sammen med intensitet og varighed af immunosuppressionen end med specifikke stoffer. Som generelt råd for at minimere risikoen for hudkræft, bør udsættelse for sol- og UV-lys begrænses ved at bære beskyttende beklædning samt at anvende solfaktor med høj beskyttelsesgrad.

Patienter, der får mycophenolsyre, skal instrueres i straks at indberette ethvert tegn på infektion, uforklarede blå mærker, blødning eller andre tegn på knoglemarvsdepression.

Patienter, der får immunosuppressiv behandling, inklusive mycophenolsyre, er i øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoal), fatale infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Blandt de opportunistiske infektioner er BK virus-associeret nefropati og JC virus-associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Disse infektioner er ofte relaterede til en høj total immunosuppressiv byrde og kan føre til alvorlige eller fatale tilstande, som der bør tages hensyn til i differentialdiagnosen hos immunosupprimerede patienter med forværret nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Tilfælde af hypogammaglobulinæmi er rapporteret i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter behandlet med mycophenolsyre kombineret med andre immunosuppressiva. I nogle af disse tilfælde resulterede udskiftning af MPA-derivat til et alternativt immunosuppressiv i, at serum IgG-niveauet blev normaliseret. Hos patienter behandlet med mycophenolsyre, der udvikler tilbagevendende infektioner, skal serum-immunoglobulin-niveauet måles. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende klinisk handling overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Tilfælde af bronkiektasi er rapporteret hos patienter behandlet med mycophenolsyre kombineret med andre immunosuppressiva. I nogle af disse tilfælde resulterede udskiftning af MPA-derivat til et andet immunosuppressiv i en forbedring af respiratoriske symptomer. Risikoen for bronchiectasis kan være forbundet med hypogammaglobulinæmi eller en direkte virkning på lungerne. Der har også været isolerede rapporter om interstitiel lungesygdom (se pkt. 4.8). Det anbefales at patienter, der udvikler vedvarende pulmonære symptomer såsom hoste og dyspnø, undersøges for tegn på underliggende interstitiel lungesygdom.

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

Tilfælde af pure red cell aplasi (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter behandlet med MPA derivater (som inkluderer mycophenolatmofetil og mycophenolatnatrium) i kombination med andre immunosuppressiva. Mekanismen for MPA-derivater-induceret PRCA er ikke kendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af behandlingen. Ændringer i behandlingen med Mycophenolsyre "Tillomed" må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt. 4.8).

Patienter, der får mycophenolsyre, bør monitoreres for blodsygdomme (f.eks. neutropeni eller anæmi – se pkt. 4.8), som kan være relateret til MPA selv, anden behandling, virale infektioner eller en kombination af disse. Patienter, der tager mycophenolsyre skal have taget fuldblodstælling ugentligt i behandlingens første måned, 2 gange månedligt i den 2. og 3. måned af behandlingen og herefter månedligt gennem det første år. Hvis der forekommer blodsygdomme (f.eks. neutropenia med absolut neutrofiltal <1,5 x103/µl eller anæmi) kan det være relevant at afbryde eller seponere mycophenolsyre.

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

Da MPA-derivater har været forbundet med øget forekomst af mave-tarm bivirkninger, inklusiv sjældne tilfælde af gastrointestinale ulcera, blødning og perforation, bør mycophenolsyre administreres med forsigtighed til patienter med svær aktiv mave-tarm sygdom.

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

Mycophenolsyre (som natrium salt) og mycophenolatmofetil bør ikke umiddelbart ombyttes eller substitueres, da de har forskellige farmakokinetiske profiler.

Mycophenolsyre er blevet administreret i kombination med kortikosteroider og ciclosporin. Der er begrænset erfaring med samtidig brug med induktionsterapier som anti-T-lymfocyt globulin eller basiliximab.

Effekt og sikkerhed af mycophenolsyre med andre immunosuppresive stoffer (f.eks. tacrolimus) er ikke undersøgt.

Samtidig administration af mycophenolsyre og stoffer, der interfererer med enterohepatisk cirkulation, f.eks. cholestyramin eller aktivt kul, kan resultere i sub-terapeutisk systemisk MPA optagelse og reduceret effekt.

Mycophenolsyre er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase). Det bør derfor undgås til patienter med sjælden arvelig HGPRT-insufficiens (hypoxanthin-guanin fosforibosyl-transferase), såsom Lesch-Nyhan- og Kelley-Seegmiller syndrom.

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

Teratogen virkning

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

Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, bør der ydes størst mulig indsats for at undgå graviditet under behandlingen. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst en form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3) før opstart af behandling med mycophenolsyre, samt 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 anbefales for at minimere risikoen for mislykket kontraceptiv virkning og dermed utilsigtet graviditet.

For vejledning vedrørende antikonception til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

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

Yderligere forsigtighedsregler

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

Mycophenolsyre "Tillomed" indeholder natrium

Hver Mycophenolsyre "Tillomed" 180 mg tablet indeholder 13 mg natrium, svarende til 0,65 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Hver Mycophenolsyre "Tillomed" 360 mg tablet indeholder 26 mg natrium, svarende til 1,3 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Mycophenolsyre "Tillomed" indeholder lactose. Dette lægemiddel bør ikke anvendes af patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

De følgende interaktioner er rapporteret med MPA og andre lægemidler:

Aciclovir og ganciclovir

Potentiale for myelosuppression hos patienter, der får både mycophenolsyre og aciclovir eller ganciclovir er ikke undersøgt. Øgede niveauer af MPAG (mycophenolic acid glucuronide) og aciclovir/ganciclovir kan muligvis forventes når aciclovir/ganciclovir og mycophenolsyre administreres samtidig, eventuelt som følge af konkurrerende tubulær sekretion. Ændringerne i MPAGs farmakokinetik er sandsynligvis ikke klinisk signifikant hos patienter med tilstrækkelig nyrefunktion. Ved nyreinsufficiens er der potentiale for stigninger i plasma MPAG og aciclovir/ganciclovir koncentrationer; dosis anbefalinger for aciclovir/ganciclovir bør følges og patienterne monitoreres omhyggeligt.

Gastrobeskyttende stoffer:

*Antacida indeholdende magnesium og aluminium*

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

*Protonpumpe hæmmere:*

Der sås ingen ændringer i farmakokinetikken af MPA hos raske frivillige, efter samtidig indgift af mycophenolsyre og pantoprazol givet 40 mg 2 gange daglig inden for 4 foregående dage.

Der er ingen tilgængelige data med andre protonpumpe hæmmere givet ved høje doser.

Oral antikonception

Interaktionsstudier mellem MMF og oral antikonception indikerer ingen interaktion. På grund af den metaboliske profil af MPA forventes ingen interaktioner med mycophenolsyre og oral antikonception.

Cholestyramin og stoffer, der binder galdesyre

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler eller behandlinger, der kan binde galdesyrer, f.eks. galdesyrebindende midler eller oralt aktivt kul, da dette potentielt kan nedsætte optagelsen af MPA og dermed reducere effekten af mycophenolsyre.

Ciclosporin

I undersøgelser med stabile nyretransplanterede patienter påvirkedes farmakokinetikken af ciclosporin ikke ved steady-state dosering af mycophenolsyre. Ved samtidig administration med mycophenolatmofetil vides ciclosporin at reducere optagelsen af MPA. Ved samtidig administration med mycophenolsyre kan ciclosporin også nedsætte koncentrationen af MPA (med ca. 20 %, ekstrapoleret fra mycophenolatmofetil data), men det præcise omfang af denne reduktion er ukendt, da denne interaktion ikke er undersøgt. Der er imidlertid udført effekt-studier af kombination med ciclosporin, og denne interaktion har ikke ændret dosisanbefalinger for Mycophenolsyre "Tillomed".

I tilfælde af afbrydelse eller seponering af ciclosporin, skal dosis af mycophenolsyre revurderes afhængig af det immunosuppressive regimen.

Tacrolimus

I et calcinurin cross-over studie i stabile nyretransplantations patienter blev mycophenolsyre farmakokinetikken målt både ved Optoral og tacrolimus behandlinger. Gennemsnitlig MPA AUC var 19 % højere (90 % KI: -3, +47) ved tacrolimus sammenlignet med Optoral behandling, hvorimod gennemsnitlig MPAG AUC var ca. 30 % lavere (90 % KI: 16, 42). Desuden var MPA AUC intra-person variabiliteten fordoblet ved skift fra Optoral til tacrolimus. Klinikere bør bemærke denne stigning både i MPA AUC og variabilitet, og justeringer til Mycophenolsyre "Tillomed" dosis bør dikteres af den kliniske situation. Tæt klinisk monitorering bør udføres når et skift fra én calcinurin hæmmer til en anden er planlagt.

Levende svækkede vacciner

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder

Graviditet under behandling med mycophenolat skal undgås. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst en form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3) før opstart af behandling med mycophenolsyre, 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 anbefales.

Graviditet

Mycophenolsyre er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplanterede organer. Behandling bør ikke initieres uden, at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet.

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

Før behandlingen med mycophenolsyre initieres, skal fertile kvinder have taget to negative graviditetstest (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering af fosteret. Det anbefales, at den anden test udføres 8-10 dage efter den første test. For transplantater fra afdøde donorer, hvor det ikke er muligt at udføre to graviditetstests med 8-10 dages mellemrum inden behandlingsstart (på grund af tidsperspektivet for hvornår organtransplantatet er til rådighed), bør en graviditetstest udføres umiddelbart inden behandlingen påbegyndes og endnu en test udføres 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 er et kraftigt humant teratogen, med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser i tilfælde af eksponering under graviditet:

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

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

* Abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøre);
* Misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og okulær hypertelorisme;
* Abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
* Medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikale septumdefekter;
* Misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
* Trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
* Misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;
* Renale abnormiteter.

Derudover er der indberettet enkeltstående tilfælde om følgende misdannelser:

* Mikroftalmi;
* Medfødt plexus choriodeus-cyste;
* Septum pellucidum agenesi;
* Nervus olfactorius agenes.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Mænd

Begrænsede kliniske data indikerer ikke nogen øget risiko for misdannelser eller abort ved faderlig eksponering til mycophenolatmofetil.

MPA er et kraftigt teratogen. Det er ukendt om MPA er til stede i sæd. Beregninger, baseret på data fra dyr, viser at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kan overføres til kvinden er så minimal, at det er usandsynligt, at det har en effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyreforsøg ved koncentrationer, der overstiger den humane terapeutiske eksponering med lille margin, således at risikoen for genotoksisk effekter på sædceller kan ikke udelukkes fuldstændigt.

Derfor anbefales følgende forholdsregler: seksuelt aktive mænd eller deres kvindelige partnere anbefales at anvende pålidelig kontraception under behandlingen af en mandlig patient og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat. Mandlige patienter med reproduktivt potentiale bør, af kvalificeret sundhedspersonale, gøres opmærksom på og have diskuteret risikoen ved at få et barn.

Amning

MPA udskilles i mælken hos diende rotter.

Det vides ikke om mycophenolsyre udskilles i modermælk. På grund af risiko for alvorlige bivirkninger hos det ammede barn i forbindelse med MPA, er Mycophenolsyre "Tillomed" kontraindiceret til ammende kvinder (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke studier med mycophenolsyre hos mennesker til at vurdere effekt på fertilitet. I et fertilitetsstudie med han- og hunrotter blev der ikke set nogen virkning med doser op til henholdsvis 40 mg/kg og 20 mg/kg (se pkt. 5.3).

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

Ikke mærkning.

Mycophenolsyre påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger dækker bivirkningsreaktioner fra kliniske studier.

Maligniteter

Patienter i immunosuppressive behandlingsregimer med lægemiddelkombinationer, inklusiv MPA, er i øget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligniteter, særligt i huden (se pkt. 4.4). 2 *de novo* (0,9 %) patienter og 2 vedligeholdelsespatienter (1,3 %), der fik mycophenolsyre i op til 1 år, udviklede lymfoproliferativ sygdom eller lymfom. Der sås non-melanome hudcarcinomer hos 0,9 % *de novo* og 1,8 % af vedligeholdelsespatienterne, der fik Mycophenolsyre "Tillomed" i op til 1 år; der sås andre typer maligniteter hos 0,5 % *de novo* patienter og 0,6 % vedligeholdelsespatienter.

Opportunistiske infektioner

Alle transplantationspatienter har øget risiko for opportunistiske infektioner; risikoen øges med total immunosuppressiv dosis (se pkt. 4.4). De hyppigste opportunistiske infektioner hos *de novo* nyretransplanterede patienter, der fik mycophenolsyre sammen med andre immunosuppressive midler i kontrollerede kliniske studier med nyretransplanterede patienter fulgt i 1 år, var cytomegalovirus (CMV), candidiasis og herpes simplex. Der er indberettet CMV-infektioner (serologi, viraemi eller sygdom) hos 21,6 % af *de novo* og 1,9 % af nyretransplantationspatienterne i vedligeholdelsesbehandling.

Ældre

Ældre patienter kan generelt have i øget risiko for bivirkninger i forbindelse med immunosuppression.

Andre bivirkninger

Nedenstående tabel 1 dækker bivirkningsreaktioner, der muligvis eller sandsynligvis er relateret til mycophenolsyre, rapporteret i kontrollerede kliniske studier med nyretransplantationspatienter, til hvilke mycophenolsyre blev administreret sammen med ciclosporin mikroemulsion og kortikosteroider i en dosis på 1440 mg/dag i 12 måneder. Bivirkningerne er inddelt i henhold til MedDRA systemorganklasser.

Bivirkninger er listet efter følgende kategorier:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1,000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10,000 til <1/1,000)

Meget sjælden (<1/10,000)

Bemærk: nyretransplantationspatienter blev behandlet med 1440 mg mycophenolsyre daglig i op til 1 år. Der sås samme profil hos *de-novo* patienter og vedligeholdelses­patienter, selvom forekomsten syntes at være lavere hos vedligeholdelsespatienter.

Bivirkninger fra erfaring efter markedsføring:

Udslæt og agranulocytose er blevet identificeret som bivirkninger efter markedsføring.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: *De novo* purinsyntese hæmmere forbundet med akut inflammatorisk syndrom med hyppigheden ikke almindelig er blevet beskrevet efter markedsføringen som en paradoks proinflammatorisk reaktion forbundet med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, ledsmerter, artritis, muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

Følgende yderligere bivirkninger tilskrives MPA derivater som klasseeffekt:

Infektioner og parasitære sygdomme:

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

Blod og lymfesystem:

Neutropeni, pancytopeni.

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

Immunsystemet:

Tilfælde af hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter behandlet med mycophenolsyre kombineret med andre immunosuppressiva.

Luftveje, thorax og mediastinum:

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

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet medMPA derivater. Ændringerne er ikke forbundet med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske blodanalyser antyder, at disse ændringer er et ”venstre skift” i modenhed af neutrofilerne. Sådan et blodbillede kan fejlagtigt blive tolket som et tegn på infektion hos immunosupprimerede patienter, som dem der behandles med mycophenolsyre.

Mave-tarm-kanalen:

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

Graviditet, puerperium og den perinatale periode:

Der er indberettet tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolat, 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 mycophenolat i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

**Tabel 1**

|  |
| --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |
| Meget almindelig: | Virale-, bakterielle- og svampeinfektioner |
| Almindelig: | Øvre luftvejsinfektioner, pneumoni |
| Ikke almindelig: | Sårinfektion, sepsis\*, osteomyelitis\* |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** |
| Ikke almindelig: | Hudpapillom, basalcellekarcinom\*, Kaposi's sarkom\*, lymfoproliferativ sygdom, pladecelle carcinoma\* |
| **Blod og lymfesystem** |
| Meget almindelig: | Leukopeni |
| Almindelig: | Anæmi, thrombocytopeni |
| Ikke almindelig: | Lymfopeni\*, neutropeni\*, lymfadenopati\* |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Meget almindelig: | Hypocalcæmi, hypokaliæmi, hyperurikæmi |
| Almindelig: | Hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi |
| Ikke almindelig: | Anoreksi, hyperlipidæmi, diabetes mellitus\*, hyperkolesterolæmi\*, hypophosphatæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Meget almindelig: | Angst |
| Ikke almindelig: | Unormale drømme\*, vrangforestillinger\*, søvnløshed\* |
| **Nervesystemet** |
| Almindelig: | Svimmelhed, hovedpine |
| Ikke almindelig: | Tremor |
| **Øjne** |
| Ikke almindelig: | Konjunktivitis\*, sløret syn\* |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig: | Takykardi, ventrikulære ekstrasystoler |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Meget almindelig: | Hypertension |
| Almindelig: | Hypotension |
| Ikke almindelig: | Lymphocele\* |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Almindelig: | Hoste, dyspnø |
| Ikke almindelig: | Interstitiel lungesygdom, pulmonal kongestion\*, hiven efter vejret\*, pulmonær ødem\* |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Meget almindelig: | Diarré |
| Almindelig: | Abdominal udspiling, abdominal smerte, konstipation, dyspepsi, flatulens, gastritis, kvalme, opkastning |
| Ikke almindelig: | Abdominal ømhed, gastrointestinal blødning, opstød\*, dårlig ånde\*, ileus\*, læbe ulceration\*, esophagitis\*, subileus\*, misfarvning af tungen\*, mundtørhed\*, gastro-esophageal reflux\*, gingival hyperplasi\*, pankreatitis, obstruktion af parotis kanalen\*, peptisk ulcus\*, peritonitis\* |
| **Lever og galdeveje** |
| Almindelig: | Abnorm leverfunktionstest |
| **Hud og subkutane væv** |
| Almindelig: | Acne, pruritus |
| Ikke almindelig: | Alopecia |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Meget almindelig: | Ledsmerter |
| Almindelig: | Myalgi |
| Ikke almindelig: | Arthritis\*, rygsmerter\*, muskelkramper |
| **Nyrer og urinveje** |
| Almindelig: | Stigninger i blod-creatinin |
| Ikke almindelig: | Blod i urinen\*, Renal tubulær nekrose\*, urinrørsforsnævring |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| Ikke almindelig: | Impotens\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig: | Asteni, træthed, perifert ødem, pyreksi |
| Ikke almindelig: | Influenza lignende sygdom, ødem\* i nedre del af benet, smerte, kulderystelser\*, tørst\*, svaghed\* |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Ikke almindelig: | Kontusion\* |

\* Bivirkning rapporteret i blot en enkelt patient (ud af 372.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Der har været indberetninger om tilsigtet eller utilsigtet overdosering med mycophenolsyre, men ikke alle patienter oplevede relaterede bivirkninger.

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

Selvom dialyse kan anvendes til at fjerne den inaktive metabolit MPAG, forventes det ikke at fjerne klinisk signifikante mængder af den aktive del af MPA. Dette skyldes primært MPAs meget høje plasmaproteinbinding, 97 %. Ved at interferere med MPAs enterohepatiske cirkulation kan galdesyrebindende midler, som cholestyramin, muligvis reducere den systemiske optagelse af MPA.

**4.10 Udlevering**

NBS – Kun til sygehuse og speciallæger (Nefrologi, kardiologi)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressivt middel, ATC-kode: L04AA06

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

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes mycophenolatnatrium i udstrakt grad. I overensstemmelse med dets entero overtrukne design, opnås maksimal koncentration (Tmax) af MPA efter ca. 1,5-2 timer. Ca. 10 % af alle farmakokinetiske morgenprofiler viste forsinket Tmax, enkelte gange op til flere timer, uden at påvirke 24 timer/dag optagelsen af MPA.

Hos stabile nyretransplanterede patienter i ciclosporin-baseret immunosuppression, var den gastrointestinale absorption af MPA 93 % og den absolutte biotilgængelighed 72 %. mycophenolsyre farmakokinetik er dosisproportional og lineær over det undersøgte dosisspænd på 180-2160 mg. Sammenlignet med i fastende tilstand, havde administration af en enkeltdosis mycophenolsyre 720 mg sammen med et måltid med højt fedtindhold (55g fedt, 1000 kalorier) ingen effekt på den systemiske optagelse af MPA (AUC) som er det mest relevante farmakokinetiske parameter i forhold til effekt. Der sås dog et fald på 33 % i maksimalkoncentration af MPA (Cmax). Endvidere var Tlag og Tmax i gennemsnit 3-5 timer forsinket, og hos flere patienter var Tmax >15 timer. Effekten af føde på mycophenolsyre kan føre til absorptions overlap fra et dosis interval til det næste. Denne effekt blev dog ikke vist at være klinisk significant.

Distribution

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

Biotransformation

MPA metaboliseres principielt ved glucuronyltransferase til at danne phenolglucuroniden af MPA, mycophenolsyreglucuronid (MPAG). MPAG er den primære metabolit af MPA og er ikke biologisk aktiv. Hos stabile nyretransplanterede patienter i ciclosporinbaseret immunosuppression, omdannes ca. 28 % af den orale mycophenolsyre-dosis til MPAG ved præsystemisk metabolisme. MPAGs halveringstid er længere end MPAs, ca. 16 timer og clearance er 0,45 l/t.

Elimination

Halveringstiden af MPA er ca. 12 timer og clearance er 8,6 l/t.

Selvom der er meget små mængder MPA tilstede i urinen (<1,0 %), elimineres MPA primært gennem urinen som MPAG. MPAG udskilt i galden dekonjugeres af tarmfloraen. Det MPA, der opstår efter denne dekonjugering, kan herefter reabsorberes. Ca. 6-8 timer efter administration af mycophenolsyre, kan der måles en nr. 2 peak-koncentration af MPA, svarende til reabsorption af det dekonjugerede MPA. Der er stor variation i MPA dalværdier for forskellige MPA formuleringer, og høje morgen dalværdier (C0 > 10 µg/ml) er observeret hos ca. 2 % af patienter behandlet med mycophenolsyre. Dog er variationen i AUC ved steady state (0-12 timer), som indikerer den totale eksposition for stoffet, på tværs af studier, mindre end variationen i dalværdier (Ctrough).

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

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

\* middelværdier

Farmakokinetik hos nyretransplanterede patienter i ciclosporinbaseret immunosuppression

I tabel 2 vises gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for MPA efter administration af mycophenolsyre.

I den tidlige post-transplantationsperiode var det gennemsnitlige MPA AUC og gennemsnitlige MPA Cmax ca. det halve af det der måltes 6 måneder efter transplantationen.

Nyreinsufficiens

MPA-farmakokinetik syntes at være uændret i spændet normal til manglende nyrefunktion.

I modsætning hertil øgedes optagelsen af MPAG ved nedsat nyrefunktion; MPAG-optagelsen var ca. 8 gange højere ved anuri.

Clearance af enten MPA eller MPAG var upåvirket af hæmodialyse. Frit MPA kan muligvis også stige signifikant ved nyresvigt. Dette kan skyldes nedsat plasma-proteinbinding af MPA ved høj blod-urea koncentration.

Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose, var den hepatiske MPA-glucuronideringsproces relativt upåvirket af leverparenkymsygdom. Effekt af leversygdom på denne proces afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Leversygdom med overvejende galdeskade, så som primær galdecirrhose, kan imidlertid vise anden effekt.

Pædiatrisk population og unge

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

Køn

Der er ingen signifikant forskel kønnene imellem med henblik på farmakokinetik for mycophenolsyre.

Ældre

Farmakokinetik hos ældre er ikke formelt undersøgt. Optagelsen af MPA synes ikke at ændres i klinisk signifikant grad hos ældre patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Gastrointestinale virkninger blev observeret i hunde ved systemiske eksponeringsniveauer tilsvarende eller mindre end den kliniske eksponering ved de anbefalede doser.

Den non-kliniske toksicitetsprofil af mycophenolsyre (som natrium salt) synes at være i overensstemmelse med bivirkninger set hos mennesker i kliniske studier, hvilket giver sikkerhedsdata der er mere relevante for patientpopulationen (se pkt. 4.8).

Tre genotoksiske assays (*in vitro* muse lymfom assay, micronucleus-test hos V79 kinesiske hamsterceller og *in vivo* muse knoglemarvs micronucleus-test) viste at mycophenolsyre potentielt kan forårsage kromosale afvigelser. Disse virkninger kan være relateret til den farmakodynamiske virkningsmekanisme, det vil sige hæmning af nucleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro* tests til påvisning af gen-mutation viste ikke genotoksisk aktivitet.

Mycophenolsyre (som natrium salt) var ikke tumorgent hos rotter og mus. Den højeste testede dosis gav ca. 0,6-5 gange højere systemisk eksponering (AUC eller Cmax) end set hos nyretransplanterede patienter ved den anbefalede dosis på 1,44 g/dag.

Mycophenolsyre (som natrium salt) havde ingen effekt på hanrotters eller hunrotters fertilitet ved dosisniveauer, hvor generel toksicitet samt embryotoksicitet blev observeret.

Der er i et teratologi-studie med mycophenolsyre (som natrium salt) i rotter set misdannelser hos afkommet ved doser ned til 1 mg/kg, inklusiv anoftalmi, exencefali og hernia umbilicalis. Den systemiske eksponering ved denne dosis udgør 0,05 gange den kliniske eksponering ved en dosis mycophenolsyre på 1,44 g/dag (se pkt. 4.6).

I et pre- og postnatalt udviklingsstudie i rotter forårsagede mycophenolsyre (som natriumsalt) forsinket udvikling (unormal pupilrefleks hos hunner og præputial separation hos hanner) ved en højeste dosis på 3 mg/kg, som også inducerede malformationer.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kerne

Majsstivelse

Povidon

Crospovidon

Lactose

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Overtræk

Hypromellosephthalat

Titandioxid (E 171)

Gul jernoxid (E 172)

180 mg indeholder desuden indigocarmin (E 132)

360 mg indeholder desuden rød jernoxid (E 172)

Hypromellose (E 464)

Macrogol

Trykfarve

Shellac glasur (20 % esterificeret)

Sort jernoxid (E 172)

Propylenglycol (E1520)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC perforerede enhedsdosisblistre.

Pakningsstørrelser: 50×1, 100×1, 120×1 eller 250×1 enterotabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

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

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tillomed Malta Ltd.

Tower Business Centre

2nd floor, Tower Street, Swatar

BKR4013, Birkirkara

Malta

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

180 mg: 69472

360 mg: 69474

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. december 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-