

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mycophenolatmofetil Accord 500 mg filmdrasjerte tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.  
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert.

Lilla, kapselformede, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter preget med 'AHI' på den ene siden og '500' på den andre siden.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Mykofenolatmofetil er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt reaksjon hos pasienter som har fått allogen nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med mykofenolatmofetil skal initieres og vedlikeholdes av spesialister innen transplantasjon med relevante kvalifikasjoner.

#### Dosering

#### Bruk ved nyretransplantasjon:

Voksne: Peroral mykofenolatmofetil skal initieres innen 72 timer etter transplantasjon. Anbefalt dose hos nyretransplanterte pasienter er 1 g to ganger om dagen (2 g daglig).

Pediatrisk populasjon i alderen 2 til 18 år: Anbefalt dose mykofenolatmofetil er 600 mg/m<sup>2</sup> gitt peroralt to ganger om dagen (maksimal dose 2 g daglig). Mykofenolatmofetil 500 mg tabletter skal kun forskrives til pasienter med en kroppsoverflate større enn 1,5 m<sup>2</sup>, ved en dose på 1 g to ganger om dagen (2 g daglig). Ettersom enkelte bivirkninger kan forekomme hyppigere i denne aldersgruppen (se pkt. 4.8) sammenlignet med voksne, kan midlertidig dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være påkrevd etter vurdering av relevante kliniske faktorer, inkl. reaksjonens alvorlighetsgrad.

Pediatrisk populasjon (< 2 år): Data om sikkerhet og effektivitet hos barn under 2 år er begrenset og utilstrekkelig til å gjøre anbefalinger om dosering. Bruk i denne aldersgruppen anbefales derfor ikke.

#### Bruk ved hjertetransplantasjon:

Voksne: Peroral mykofenolatmofetil skal initieres innen 5 dager etter transplantasjon. Anbefalt dose hos hjertetransplanterte pasienter er 1,5 g to ganger om dagen (3 g daglig).

Pediatrisk populasjon: Ingen data er tilgjengelig for hjertetransplanterte pediatriske pasienter.

#### Bruk ved levertransplantasjon:

Voksne: Intravenøs mykofenolatmofetil skal administreres i de første 4 dagene etter levertransplantasjon, og peroral mykofenolatmofetil initieres så snart etter dette den kan tolereres. Anbefalt peroral dose hos levertransplanterte pasienter er 1,5 g to ganger om dagen (3 g daglig).

Pediatrik populasjon: Ingen data er tilgjengelig for levertransplanterte pediatriske pasienter.

Spesielle populasjoner:

Eldre: Anbefalt dose er 1 g to ganger om dagen for nyretransplanterte pasienter og 1,5 g to ganger om dagen for hjerte- eller levertransplanterte eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon:

Hos nyretransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $GFR < 25 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$ ), bør doser over 1 g 2 ganger daglig unngås, bortsett fra umiddelbart etter transplantasjonen. Slike pasienter skal i tillegg overvåkes nøye. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter som har forsinket postoperativ funksjon av transplantatet (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon: Ingen dosejustering er nødvendig for nyretransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom. Ingen data er tilgjengelig for hjertetransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom.

Behandling under reaksjonsepisoder: Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil. Reaksjon av nyretransplantat fører ikke til endringer i farmakokinetikken til MPA; doseringsreduksjon eller seponering av mykofenolatmofetil er ikke nødvendig. Det er ikke grunnlag for dosejustering av mykofenolatmofetil etter reaksjon av hjertetransplantat. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig ved reaksjon av levertransplantat.

Pediatrik populasjon:

Det foreligger ikke data vedrørende behandling av første eller refraktær avstøtningsreaksjon hos pediatriske transplantasjonspasienter.

Administrasjonsmåte

Oral administrasjon

*Forholdsregler før håndtering og administrasjon av legemidlet.*

Ettersom mykofenolatmofetil er vist å være teratogen hos rotter og kaniner, skal Mycophenolatemofetil Accord 500 mg filmdrasjerte tabletter ikke knuses.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Mykofenolatmofetil skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Overfølsomhetsreaksjoner overfor mykofenolatmofetil er blitt observert (se pkt. 4.8).

Mykofenolatmofetil skal ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektiv prevensjon (se pkt. 4.6).

Behandling med mykofenolatmofetil skal ikke startes hos kvinner i fertil alder, uten å utføre en graviditetstest for å utelukke utilsiktet bruk i svangerskap (se pkt. 4.6).

Mykofenolatmofetil skal ikke brukes under graviditet med mindre det ikke er noen egnet alternativ behandling for å hindre avstøting av transplantat (se pkt. 4.6).

Mykofenolatmofetil skal ikke gis til ammende kvinner (se pkt. 4.6).

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Neoplasmer

Pasienter som behandles med immunsuppressive regimer med en kombinasjon av legemidler, herunder mykofenolatmofetil, har økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne lidelser, spesielt i hud (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være relatert til intensitet og behandlingsvarighet av immunsuppresjon snarere enn bruken av noe bestemt middel. Eksponering for sollys og UV-stråling bør begrenses ved hjelp av beskyttende klær og solkrem med høy beskyttende faktor for å minimere risikoen for hudkreft.

##### Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressive midler, inkludert mykofenolatmofetil, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterier, sopp, virus og protozoa), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner omfatter reaktivering av latent virus, som hepatitt B eller hepatitt C, reaktivering og infeksjoner forårsaket av polyomavirus (BK virus assosiert med nefropati, JC virus assosiert med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).) Tilfeller av hepatitt som følge av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C er rapportert hos bærerpatienter som er blitt behandlet med immunsuppressive midler.

Disse infeksjonene er ofte forbundet med en høy total immunsuppressiv belastning og kan føre til alvorlige eller livstruende tilstander som legene bør vurdere i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med forverret nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer.

Mykofenolsyre har en cytostatisk effekt på B- og T-lymfocytter og kan derfor øke alvorlighetsgraden av covid-19, og passende kliniske tiltak bør vurderes.

Det er rapportert om tilfeller av hypogammaglobulinemi i forbindelse med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av mykofenolat til et alternativt immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG-nivåene returnerte til normalverdi. Hos pasienter under behandling med mykofenolatmofetil som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør immunglobulinnivået i serum måles. I tilfeller med vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi, bør egnede kliniske tiltak vurderes, tatt i betraktning den potente cytostatiske effekten av mykofenolat på T- og B-lymfocytter.

Det finnes publiserte tilfeller av bronkiektasi hos voksne og barn som får mykofenolat i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Bytte av mykofenolat til et annet immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i forbedring av respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinemi eller til en direkte effekt på lungene. Det finnes også isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom og lungefibrose, og noen av disse tilfellene var fatale (se pkt. 4.8). Det anbefales å utrede pasienter som utvikler vedvarende pulmonale symptomer, slik som hoste og dyspné.

##### Blod og immunsystem

Pasienter som får mykofenolatmofetil bør observeres med tanke på nøytropeni, som kan være forbundet med mykofenolatmofetil, andre legemidler som gis samtidig, virale infeksjoner eller kombinasjoner av disse årsakene. Det skal utføres blodtelling ukentlig i løpet av den første måneden, to ganger i måneden i behandlingens andre og tredje måned og deretter månedlig for det første året på pasienter som får mykofenolatmofetil. Ved en eventuell utvikling av nøytropeni (nøytrofiltall  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) kan det være nødvendig å avbryte eller seponere behandling med mykofenolatmofetil.

Tilfeller med ren aplasi av røde blodceller (PRCA) er rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mykofenolatmofetilindusert PRCA er ukjent. PRCA kan løses ved hjelp av dosereduksjon eller seponering

av mykofenolatmofetil-behandlingen. Endringer i mykofenolatmofetil-behandlingen skal kun finne sted under egnet overvåkning hos transplantatmottakere for å redusere risikoen for transplantatavvisning (se punkt 4.8).

Pasienter som behandles med mykofenolatmofetil skal instrueres til umiddelbart å rapportere et hvert tegn på infeksjon, uventede blåmerker, blødning eller et hvert annet symptom på benmargssvikt.

Pasienter skal informeres om at vaksiner kan være mindre effektive under behandling med mykofenolatmofetil, og at levende attenuerte vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinering kan være til nytte. Forskrivere skal henwise til nasjonale retningslinjer for influensavaksinering.

### Gastrointestinale

Mykofenolatmofetil er forbundet med økt forekomst av bivirkninger i fordøyelsessystemet, blant annet sjeldne tilfeller av ulcerasjon, blødning og perforasjon av mage-tarmkanalen, bør mykofenolatmofetil administreres med forsiktighet hos pasienter med alvorlig gastrointestinal lidelse.

Mykofenolatmofetil er en hemmer av IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenase). Legemidlet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden nedarvet mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferase (HGPRT), som for eksempel Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

### Interaksjoner

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra kombinasjonsbehandling med regimer som inneholder immunsuppressive legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, f.eks. ciklosporin, til andre som ikke påvirker, f.eks. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan endre eksponeringen av MPA. Legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA (f.eks. kolestyramin, antibiotika), bør brukes med forsiktighet på grunn av deres potensiale til å redusere plasmanivåene og effekten av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.5). Terapeutisk legemiddelovervåking av MPA kan være egnet ved bytting av kombinasjonsbehandling (f.eks. fra ciklosporin til takrolimus, eller omvendt) eller for å påse tilstrekkelig immunsuppresjon hos pasienter med høy immunologisk risiko (f.eks. risiko for avstøting, behandling med antibiotika, oppstart eller seponering av et interagerende legemiddel).

Samtidig administrering av mykofenolatmofetil og azatioprin anbefales ikke, fordi slik samtidig administrasjon ikke er undersøkt.

Nytte/risiko-forholdet ved mykofenolatmofetil i kombinasjon med sirolimus er ikke fastlagt (se pkt. 4.5).

### Spesielle populasjoner

Sammenlignet med yngre kan eldre pasienter ha en høyere risiko for bivirkninger, slik som visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom), mulig gastrointestinal blødning og lungeødem (se pkt. 4.8).

### Teratogene effekter

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen. Det har blitt rapportert om spontanaborter (frekvens 45% til 49 %) og medfødte misdannelser (estimert frekvens 23% til 27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. Mykofenolatmofetil er derfor kontraindisert hos gravide kvinner, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøting av transplantat. Fertile kvinnelige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoene og følge anbefalinger gitt i pkt. 4.6. (f.eks. prevensjonsmetoder, graviditetstesting) før, under og etter behandling med mykofenolatmofetil. Leger skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon, og nødvendigheten av umiddelbart å kontakte legen sin dersom det er en mulighet for graviditet.

### Prevensjon (se pkt. 4.6)

Siden solide kliniske holdepunkter viser høy risiko for spontanabort og medfødte misdannelser når mykofenolatmofetil brukes under graviditet, må man gjøre alt man kan for å unngå graviditet i løpet av behandlingen. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én sikker prevensjonsmetode (se pkt. 4.3) før de starter behandling med mykofenolatmofetil, under behandlingen, og i minst seks uker etter avslutning av behandlingen, med mindre avhold er den valgte prevensjonsmetoden. Det anbefales å bruke to komplementære prevensjonsmetoder samtidig for å redusere risikoen for antikonsepsjonssvikt og utilsiktet graviditet. For prevensjonsråd hos menn, se pkt. 4.6.

### Opplæringsmateriell

For å hjelpe pasienter til å unngå å eksponere sitt ufødte barn for mykofenolat, og for å tilby ytterligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen tilby opplæringsmateriell til helsepersonell. Opplæringsmaterialet vil advare om teratogenisiteten til mykofenolat, gi råd om prevensjon før behandlingen begynner og veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting. En fullstendig gjennomgang av teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak skal gis av behandlende lege til fertile kvinner, og til mannlige pasienter, dersom det er hensiktsmessig.

### Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal ikke gi blod under behandlingen og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolat. Menn skal ikke donere sæd i løpet av behandlingen og i 90 dager etter seponering av mykofenolat.

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Aciklovir

Økte plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir sammenlignet med administrasjon av aciklovir alene. Endringer i farmakokinetikk til MPAG (mykofenolsyreglukuronid) (MPAG økte med 8 %) var minimale og betraktes ikke som klinisk signifikante. Fordi plasmakonsentrasjon av MPAG øker ved nedsatt nyrefunksjon, det samme gjelder for konsentrasjon av aciklovir, er det potensiell konkurranse mellom mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets prodrugs som for eksempel valaciklovir, om tubulær sekresjon og følgelig en ytterligere økning i konsentrasjon av begge stoffer.

### Antacida og protonpumpehemmere (Proton Pump Inhibitors – PPI)

Redusert eksponering for MPA ble observert når antacida, for eksempel magnesium- og aluminiumhydroksider og PPI-er, inkludert lansoprazol og pantoprazol, ble administrert med Mycophenolatmofetil Accord. Ved sammenligning av frekvenser av transplantatavvisning eller frekvenser av transplantattap mellom Mycophenolatmofetil Accord-pasienter som tar PPI-er kontra Mycophenolatmofetil Accord-pasienter som ikke tar PPI-er, ble det ikke observert signifikante forskjeller. Disse data støtter ekstrapolering av dette funnet til alle antacida siden reduksjonen i eksponering når Mycophenolatmofetil Accord ble administrert samtidig med magnesium- og aluminiumhydroksider er betraktelig mindre enn når Mycophenolatmofetil Accord ble administrert samtidig med PPI-er.

### Legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon (f.eks. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika):

Det må utvises forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon på grunn av mulig redusert effekt av mykofenolatmofetil.

### Kolestyramin:

Det ble observert en 40 % reduksjon av AUC-nivåene av MPA ved administrering av enkeltdose på 1,5 g mykofenolatmofetil til friske frivillige personer som først var behandlet med 4 g kolestyramin tre ganger

daglig i 4 dager (se pkt. 4.4. og pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon på grunn av muligheten for redusert effekt av mykofenolatmofetil.

### Ciklosporin A

Farmakokinetikken til ciklosporin A (CsA) påvirkes ikke av mykofenolatmofetil.

Derimot kan det ventes en økning av AUC for MPA på ca. 30 % ved en eventuell seponering av samtidig behandling med CsA. CsA forstyrrer MPA enterohepatisk resirkulering, noe som resulterer i redusert MPA-eksponering med 30-50 % hos nyretransplanterte pasienter som ble behandlet med mykofenolatmofetil og CsA, sammenlignet med pasienter som fikk sirolimus eller belatacept og sammenlignbare doser av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4). Omvendt bør man forvente endringer av MPA-eksponering når pasienter bytter fra CsA til et av de immunosuppressiva som ikke forstyrrer MPAs enterohepatiske sykklus.

Antibiotika som eliminerer  $\beta$ -glukuronidaseproduserende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon og penicillinklasser av antibiotika) kan interferere med den enterohepatiske resirkuleringen av MPAG/MPA og dermed lede til redusert systemisk eksponering av MPA. Informasjon om følgende antibiotika er tilgjengelig:

Ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre:

Reduksjon i pre-dose (bunnivå) MPA-konsentrasjoner på ca. 50 % er rapportert hos nyretransplanterte pasienter i dagene rett etter oppstart med oral ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre. Denne effekten tenderte til å avta ved fortsatt bruk av antibiotika og opphørte få dager etter seponering av antibiotika. Da forandringen i predosenivå ikke eksakt kan beskrive forandringene i total MPA-eksponering, skal en doseendring for mykofenolatmofetil normalt ikke være nødvendig når det ikke foreligger kliniske tegn på transplantatdysfunksjon. Pasientene skal likevel følges nøye opp klinisk under kombinasjonsbehandlingen og kort tid etter antibiotikabehandling.

Norfloksacin og metronidazol:

Hos friske frivillige ble det ikke observert signifikante interaksjoner da mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med enten norfloksacin eller metronidazol. MPA-eksponeringen ble imidlertid redusert med tilnærmet 30 % når norfloksacin og metronidazol ble gitt samtidig etter en enkelt dose av mykofenolatmofetil.

Trimetoprim/sulfametoksazol:

Ingen effekt på biotilgjengeligheten av MPA er observert.

### Legemidler som påvirker glukuronidering (f.eks. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av legemidler som påvirker glukuronideringen av MPA, kan endre eksponering av MPA. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig med mykofenolatmofetil.

Isavukonazol

Det ble observert en 35 % økning av MPA-eksponering ( $AUC_{0-\infty}$ ) ved samtidig administrering med isavukonazol.

### Telmisartan

Samtidig administrering av telmisartan og mykofenolatmofetil førte til en ca. 30 % reduksjon i MPA-konsentrasjoner. Telmisartan endrer eliminering av MPA ved å styrke PPAR gamma- (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma) uttrykk, som igjen resulterer i en økt ekspresjon og aktivitet av uridindifosfat glukuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9).. Når man sammenligner frekvens

for transplantasjonsavstøtning, så man ikke noen forskjell mellom kliniske konsekvenser av farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner med graft-tap eller bivirkningsprofil mellom mykofenolatmofetil pasienter med og uten samtidig telmisartan legemidler.

#### Ganciklovir

Basert på resultater av en studie med enkeldose av anbefalte doser peroral mykofenolat og i.v. ganciklovir, og kjente effekter på farmakokinetikken til mykofenolatmofetil (se pkt. 4.2) og ganciklovir ved nedsatt nyrefunksjon, ventes det at samtidig administrasjon av disse stoffene (som konkurrerer om mekanismer i renal tubulær sekresjon) vil resultere i en økning i konsentrasjon av MPAG og ganciklovir. Det ventes ingen vesentlig forandring i farmakokinetikken til MPA, og det kreves ingen dosejustering av mykofenolatmofetil. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får samtidig behandling med mykofenolatmofetil og ganciklovir eller dets prodrugs, for eksempel valganciklovir, skal doseanbefaling for ganciklovir følges og pasientene nøye observeres.

#### Orale antikonsepsjonsmidler

Farmakokinetikk og farmakodynamikk for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

#### Rifampicin

Hos pasienter som ikke også tar ciklosporin resulterte samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og rifampicin i redusert MPA-eksponering (AUC 0-12 t) på 18-70 %. Det anbefales å monitorere MPA-eksponering, og justere dosen av mykofenolatmofetil deretter for å opprettholde klinisk effektivitet ved samtidig administrasjon av rifampicin.

#### Sevelamer

En reduksjon av  $C_{max}$  og AUC (0-12 t) for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med sevelamer uten kliniske konsekvenser (for eksempel rejeksjon av transplantat). Det anbefales imidlertid at mykofenolatmofetil administreres minst 1 time før eller 3 timer etter inntak av sevelamer for å minimere effekten på absorpsjon av MPA. Ingen data er tilgjengelig for mykofenolatmofetil med andre fosfatbindere enn sevelamer.

#### Tacrolimus

Hos levertransplanterte pasienter som fikk initiell behandling med mykofenolatmofetil og tacrolimus, var AUC og  $C_{max}$  av MPA, den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil, ikke signifikant påvirket av samtidig administrasjon med tacrolimus. Derimot var det en økning på ca. 20 % i AUC for tacrolimus når multiple doser med mykofenolatmofetil (1,5 g to ganger daglig) ble administrert til levertransplanterte pasienter som tok tacrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter lot imidlertid konsentrasjonen av tacrolimus ikke til å være påvirket av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

#### Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponsen på andre vaksiner kan reduseres (se pkt. 4.4).

#### Paediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført på voksne.

#### Potensielle interaksjoner:

Ved samtidig administrasjon av probenecid og mykofenolatmofetil i aper økte plasma AUC av MPAG til det tredobbelte. Andre legemidler som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet som gjennomgår tubulær sekresjon.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder

Graviditet under bruk av mykofenolat må unngås. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én sikker prevensjonsmetode (se pkt. 4.3) før de starter behandling med mykofenolatmofetil, under behandlingen, og i minst seks uker etter avslutning av behandlingen, med mindre avhold er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon brukt samtidig anbefales.

#### Graviditet:

Mykofenolatmofetil er kontraindisert under graviditet med mindre det ikke finnes et egnet behandlingalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Behandlingen skal ikke startes opp uten at det foreligger en negativ graviditetstest som utelukker utilsiktet bruk under graviditet (se pkt. 4.3).

Fertile kvinnelige pasienter må få informasjon om den økte risikoen for spontanabort og medfødte misdannelser ved begynnelsen av behandlingen, og må få veiledning om hvordan graviditet skal forebygges og planlegges.

Før oppstart av behandlingen med mykofenolatmofetil, skal fertile kvinner avgi to negative graviditetstester med en følsomhet på minst 25 mIE/ml for å utelukke utilsiktet eksponering av fosteret overfor mykofenolat. Det anbefales at den andre testen skal tas 8 - 10 dager etter den første testen. For transplantater fra avdøde donorer, dersom det ikke er mulig å utføre to tester med 8–10 dagers mellomrom før oppstart av behandling (på grunn av tidspunkt for tilgjengeligheten av organ for transplantasjon), må en graviditetstest utføres umiddelbart før oppstart av behandling og ytterligere en test 8–10 dager senere. Graviditetstester skal gjentas ved klinisk behov (f.eks. hvis et opphold i bruk av prevensjon er rapportert). Resultatene fra alle graviditetstestene skal diskuteres med pasienten. Pasienter skal rådføres til å kontakte lege umiddelbart ved eventuell graviditet.

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen som fører til økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser dersom fosteret eksponeres under graviditeten;

- Spontaneaborter har blitt rapportert hos 45-49 % av gravide kvinner eksponert for mykofenolatmofetil sammenlignet med en rapporteringsgrad på mellom 12 og 33 % hos organtransplanterte pasienter ble behandlet med andre immunsuppressive legemidler enn mykofenolatmofetil.
- Basert på litteraturreporteringer har misdannelser hos 23-27 % levendefødte barn til kvinner som har blitt eksponert for mykofenolatmofetil under svangerskapet (sammenlignet med 2-3 % av levendefødte i den totale befolkningen og hos omtrent 4-5 % av levendefødte til organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunosuppressive enn mykofenolatmofetil).

Medfødte misdannelser, inkludert rapporter om flere misdannelser, har blitt observert etter markedsføring hos barn av pasienter eksponert for mykofenolatmofetil under svangerskapet i kombinasjon med andre immunsuppressive. Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- Misdannelser i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre), atresi i ytre øregang (mellomøre)
- Ansiktsmisdannelser som hareskår, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme i øynehulene
- Misdannelser i øyet (f.eks. kolobom)
- Medfødt hjertesykdom som atrial- og ventrikkelseptumdefekter
- Misdannelser av fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
- Trakoøsofageale misdannelser (f.eks. spiserørsatresi)
- Nevrologiske misdannelser som ryggmargsbrokk (spina bifida)
- Nyreabnormaliteter

I tillegg har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av følgende misdannelser:

- Mikroftalmi
- Medfødt plexus choroideus-papillom
- Septum pellucidum agenesi
- Agenesi av luktenerven

Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

## Amming

Begrensede data viser at mykofenolsyre skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensiale for alvorlige bivirkninger av mykofenolsyre hos barn som dier er mykofenolatmofetil kontraindisert til ammende kvinner (se pkt. 4.3).

## Menn

Begrenset klinisk evidens som er tilgjengelig, indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter eksponering for mykofenolatmofetil hos faren.

MPA er et kraftig teratogen. Det er ikke kjent om MPA er til stede i sædvæske. Beregninger basert på data fra dyr viser at den største mengden MPA som mulig kan overføres til kvinnen er så lav at det er usannsynlig at det vil ha noen påvirkning. Mykofenolat har blitt vist å være gentoksisk i dyrestudier ved konsentrasjoner som kun med små marginer overskrider terapeutisk eksponering hos mennesker. En risiko for gentoksiske effekter på spermceller kan dermed ikke fullstendig utelukkes.

Følgende forsiktighetsregler anbefales derfor: seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partner anbefales å bruke pålitelig prevensjon under behandling av den mannlige pasienten og i minst 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil. Kvalifisert helsepersonell bør gjøre fertile mannlige pasienter oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid.

## Fertilitet

Mykofenolatmofetil hadde ingen effekt på fertilitet hos hanrotter ved perorale doser på opptil 20 mg/kg/dag. Systemisk eksponering ved denne dosen representerer 2-3 ganger klinisk eksponering ved anbefalt klinisk dose på 2 g per dag hos nyretransplanterte pasienter og 1,3-2 ganger klinisk eksponering ved anbefalt klinisk dose på 3 g per dag hos hjertetransplanterte pasienter.

I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hunnrotter ga perorale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (som anoftalmi, agnati og hydrocefali) hos førstegenerasjonsavkom i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved denne dosen var 0,5 ganger tilsvarende eksponering ved anbefalt human dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter, og ca. 0,3 ganger klinisk eksponering ved anbefalt klinisk dose på 3 g per dag for hjertetransplanterte pasienter. Det ble ikke observert noen effekt på fertilitet eller reproduksjonsparametre hos hunnrotter eller i påfølgende generasjon.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Mykofenolatmofetil har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Mykofenolatmofetil kan forårsake somnolens, forvirring, svimmelhet, tremor eller hypotensjon og pasientene anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### *Oppsummering av sikkerhetsprofilen:*

Diaré (opptil 52,6 %), leukopeni (opptil 45,8 %), bakterielle infeksjoner (opptil 39,9 %) og oppkast (opptil 39,1 %) var blant de mest vanlige og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av mykofenolatmofetil i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

### *Bivirkningstabell*

Bivirkningene fra de kliniske studiene og fra erfaring etter markedsføring er oppført i tabell 1, i henhold til MedDRA organklasser, sammen med frekvensene. Frekvenskategoriene for

bivirkningene er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ). Frekvensene for nyre-, lever- og hjertetransplantasjonspasientene presenteres hver for seg fordi det ble observert store forskjeller i frekvensen av visse bivirkninger mellom de forskjellige transplantasjonsindikasjonene.

**Tabell 1 Bivirkninger**

| <b>Bivirkninger<br/>(MedDRA)<br/>Organklasser</b>                                    | <b>Nyretransplantasjon</b> | <b>Levertransplantasjon</b> | <b>Hjerte-<br/>transplantasjon</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
|                                                                                      | Frekvens                   | Frekvens                    | Frekvens                           |
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>                                           |                            |                             |                                    |
| Bakterielle infeksjoner                                                              | Svært vanlige              | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Soppinfeksjoner                                                                      | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Infeksjoner med protozoer                                                            | Mindre vanlige             | Mindre vanlige              | Mindre vanlige                     |
| Virusinfeksjoner                                                                     | Svært vanlige              | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| <b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b> |                            |                             |                                    |
| Godartet svulst i hud                                                                | Vanlige                    | Vanlige                     | Vanlige                            |
| Lymfom                                                                               | Mindre vanlige             | Mindre vanlige              | Mindre vanlige                     |
| Lymfoproliferativ sykdom                                                             | Mindre vanlige             | Mindre vanlige              | Mindre vanlige                     |
| Svulst                                                                               | Vanlige                    | Vanlige                     | Vanlige                            |
| Hudkreft                                                                             | Vanlige                    | Mindre vanlige              | Vanlige                            |
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>                                        |                            |                             |                                    |
| Anemi                                                                                | Svært vanlige              | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Erytroplasi                                                                          | Mindre vanlige             | Mindre vanlige              | Mindre vanlige                     |
| Beinmargssvikt                                                                       | Mindre vanlige             | Mindre vanlige              | Mindre vanlige                     |
| Ekkymose                                                                             | Vanlige                    | Vanlige                     | Svært vanlige                      |
| Leukocytose                                                                          | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Leukopeni                                                                            | Svært vanlige              | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Pancytopeni                                                                          | Vanlige                    | Vanlige                     | Mindre vanlige                     |
| Pseudolymfom                                                                         | Mindre vanlige             | Mindre vanlige              | Vanlige                            |
| Trombocytopeni                                                                       | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>                                  |                            |                             |                                    |
| Acidose                                                                              | Vanlige                    | Vanlige                     | Svært vanlige                      |
| Hyperkolesterolemi                                                                   | Svært vanlige              | Vanlige                     | Svært vanlige                      |
| Hyperglykemi                                                                         | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Hyperkalemi                                                                          | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Hyperlipidemi                                                                        | Vanlige                    | Vanlige                     | Svært vanlige                      |
| Hypokalsemi                                                                          | Vanlige                    | Svært vanlige               | Vanlige                            |
| Hypokalemi                                                                           | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Hypomagnesemi                                                                        | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Hypofosfatemi                                                                        | Svært vanlige              | Svært vanlige               | Vanlige                            |
| Hyperurikemi                                                                         | Vanlige                    | Vanlige                     | Svært vanlige                      |
| Urinsyregikt                                                                         | Vanlige                    | Vanlige                     | Svært vanlige                      |
| Vektreduksjon                                                                        | Vanlige                    | Vanlige                     | Vanlige                            |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                                                         |                            |                             |                                    |
| Forvirringstilstand                                                                  | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Depresjon                                                                            | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |
| Søvnløshet                                                                           | Vanlige                    | Svært vanlige               | Svært vanlige                      |

|                                                               |                |                |                |
|---------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Agitasjon                                                     | Mindre vanlige | Vanlige        | Svært vanlige  |
| Angst                                                         | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Unormale tanker                                               | Mindre vanlige | Vanlige        | Vanlige        |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                 |                |                |                |
| Svimmelhet                                                    | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Hodepine                                                      | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Hypertoni                                                     | Vanlige        | Vanlige        | Svært vanlige  |
| Parestesi                                                     | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Somnolens                                                     | Vanlige        | Vanlige        | Svært vanlige  |
| Tremor                                                        | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Kramper                                                       | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Smaksforstyrrelse                                             | Mindre vanlige | Mindre vanlige | Vanlige        |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                        |                |                |                |
| Takykardi                                                     | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| <b>Karsykdommer</b>                                           |                |                |                |
| Hypertensjon                                                  | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Hypotensjon                                                   | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Lymfocele                                                     | Mindre vanlige | Mindre vanlige | Mindre vanlige |
| Venøs trombose                                                | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Vasodilatasjon                                                | Vanlige        | Vanlige        | Svært vanlige  |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> |                |                |                |
| Bronkiektasi                                                  | Mindre vanlige | Mindre vanlige | Mindre vanlige |
| Hoste                                                         | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Dyspné                                                        | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Interstitiell lungesykdom                                     | Mindre vanlige | Svært sjeldne  | Svært sjeldne  |
| Pleuraeffusjon                                                | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Lungefibrose                                                  | Svært sjeldne  | Mindre vanlige | Mindre vanlige |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            |                |                |                |
| Abdominal distensjon                                          | Vanlige        | Svært vanlige  | Vanlige        |
| Abdominalsmerte                                               | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Kolitt                                                        | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Forstoppelse                                                  | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Nedsatt appetitt                                              | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Diaré                                                         | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Dyspepsi                                                      | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Øsofagitt                                                     | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Raping                                                        | Mindre vanlige | Mindre vanlige | Vanlige        |
| Flatulens                                                     | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Gastritt                                                      | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Gastrointestinal blødning                                     | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Gastrointestinalt sår                                         | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Gingival hyperplasi                                           | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Tarmslyng                                                     | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Sårddannelser i munn                                          | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Kvalme                                                        | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Pankreatitt                                                   | Mindre vanlige | Vanlige        | Mindre vanlige |
| Stomatitt                                                     | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Oppkast                                                       | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                          |                |                |                |
| Hypersensitivitet                                             | Mindre vanlige | Vanlige        | Vanlige        |
| Hypogammaglobulinemi                                          | Mindre vanlige | Svært sjeldne  | Svært sjeldne  |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                        |                |                |                |

|                                                                    |                |                |                |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Økte blodverdier av alkalisk fosfatase                             | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Økte blodverdier av laktat dehydrogenase                           | Vanlige        | Mindre vanlige | Svært vanlige  |
| Økning av leverenzymmer                                            | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Hepatitt                                                           | Vanlige        | Svært vanlige  | Mindre vanlige |
| Hyperbilirubinemi                                                  | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Gulsott                                                            | Mindre vanlige | Vanlige        | Vanlige        |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                  |                |                |                |
| Akne                                                               | Vanlige        | Vanlige        | Svært vanlige  |
| Alopesi                                                            | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Utslett                                                            | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Hudhypertrofi                                                      | Vanlige        | Vanlige        | Svært vanlige  |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                   |                |                |                |
| Artralgi                                                           | Vanlige        | Vanlige        | Svært vanlige  |
| Muskelsvakhet                                                      | Vanlige        | Vanlige        | Svært vanlige  |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                               |                |                |                |
| Økte blodverdier av kreatinin                                      | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Økte blodverdier av urea                                           | Mindre vanlige | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Hematuri                                                           | Svært vanlige  | Vanlige        | Vanlige        |
| Nedsatt nyrefunksjon                                               | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>   |                |                |                |
| Asteni                                                             | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Frysninger                                                         | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Ødem                                                               | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Brokk                                                              | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Sykdomsfølelse                                                     | Vanlige        | Vanlige        | Vanlige        |
| Smerte                                                             | Vanlige        | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| Feber                                                              | Svært vanlige  | Svært vanlige  | Svært vanlige  |
| de novo purinsyntesehemmere-assosiert akutt inflammatorisk syndrom | Mindre vanlige | Mindre vanlige | Mindre vanlige |

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Maligniteter*

Pasienter som behandles med immunsuppressive regimer som innebærer en kombinasjon av legemidler, inkludert mykofenolatmofetil, har økt risiko for å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.4). Tre års sikkerhetsdata fra nyre- og hjertetransplanterte pasienter viste ingen uventede endringer i kreftforekomst sammenlignet med 1-års data. Levertransplanterte pasienter ble fulgt opp i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

#### *Infeksjoner*

Alle pasienter behandlet med immunsuppressiva, har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan ha dødelig utfall), inkludert de som er forårsaket av opportunistiske og latent virus reaktivering. Risikoen øker med total immunsuppressiv dose (se pkt. 4.4). De alvorligste infeksjonene var sepsis, peritonitt, meningitt, endokarditt, tuberkulose og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier med nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter som ble

behandlet med mykofenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) som del av immunsuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %. Tilfeller av BK-virus forbundet med nefropati samt tilfeller av JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er rapportert hos pasienter behandlet med immunsuppressiva, inkludert mykofenolatmofetil.

#### *Sykdommer i blod og lymfatiske organer*

Cytopenier, inkludert leukopeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil, som kan føre til eller medvirke til infeksjoner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og nøytropeni er rapportert, og derfor anbefales regelmessig monitorering av pasienter som tar mykofenolatmofetil (se pkt. 4.4). Det har vært rapportert aplastisk anemi og benmargssvikt hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil, og noen av dem har vært fatale.

Tilfeller av erytroplasi (PRCA) er rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil (se punkt 4.4).

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofil morfologi, inkludert ervervet Pelger-Huet-anomali, er observert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil. Disse forandringene er ikke assosiert med svekket nøytrofil funksjon. Disse forandringene kan tyde på et "skift til venstre" i modningen av nøytrofiler, i hematologiske undersøkelser kan dette mistolkes som et tegn på infeksjon hos immunsupprimerte pasienter, f.eks. de som får mykofenolatmofetil

#### *Gastrointestinale sykdommer*

De alvorligste gastrointestinale sykdommene var sårdannelser og blødninger, som er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil. Under de pivotale kliniske studiene var munn-, øsofagus-, ventrikel-, duodenal og intestinalsår, ofte komplisert av blødninger, i tillegg til hematemese, melena og hemorragiske former for gastritt og kolitt rapportert som vanlig. Imidlertid var de vanligste gastrointestinale sykdommene diaré, kvalme og oppkast. I endoskopiske undersøkelser av pasienter med mykofenolatmofetilrelatert diaré er det oppdaget isolerte tilfeller av intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

#### *Overfølsomhet*

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem og anafylaktisk reaksjon er rapportert.

#### *Graviditet, puerperale og prenatale tilstander*

Tilfeller av spontanaborter er rapportert hos pasienter som eksponert for mykofenolatmofetil, hovedsakelig i første trimester, se pkt. 4.6.

#### *Medfødte sykdommer*

Medfødte misdannelser har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunosuppressiva, se pkt. 4.6.

#### *Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum*

Det har blitt rapportert isolerte tilfeller, noen fatale, av interstiell lungesykdom og pulmonær fibrose hos pasienter behandlet med mykofenolat i kombinasjon med andre immunosuppressiva. Det er også rapportert om tilfeller av bronkiektasi hos barn og voksne.

#### *Forstyrrelser i immunsystemet*

Hypogammaglobulinemi er rapportert hos pasienter som får mykofenolat i kombinasjon med andre immunosuppressive legemidler.

#### *Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet*

Ødem, inkludert perifert ødem og ansikts- og scrotumødem, var rapportert som svært vanlig under de pivotale studiene. Muskel- og skjelettsmerter som myalgi, og nakke- og ryggsmarter var også svært vanlig rapportert.

De novo purinsyntesehemmere-assosiert akutt inflammatorisk syndrom er blitt beskrevet fra hendelser etter markedsføring som en paradoksalt proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre, karakterisert av feber, artralgi, leddgikt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske markører. Litteratur saksrapporter viste hurtig forbedring etter seponering av legemidlet.

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrisk populasjon*

I en klinisk studie med 92 pediatriske pasienter i alderen 2 til 18 år som fikk 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig, var hyppighet og type bivirkninger generelt sett tilsvarende det som ble observert hos voksne som fikk 1 g mykofenolatmofetil to ganger daglig. Følgende

behandlingsrelaterte bivirkninger forekom likevel hyppigere hos den pediatriske gruppen, spesielt for barn under 6 år, sammenliknet med voksne: diaré, sepsis, leukopeni, anemi og infeksjon.

#### *Eldre*

Eldre pasienter ( $\geq 65$  år) kan generelt ha en høyere risiko for å få bivirkninger på grunn av immunsuppresjon. Eldre pasienter som behandles med Mycophenolate mofetil Teva som del av et kombinert immunsuppressivt regime, kan ha en høyere risiko for å utvikle visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom) og evt. gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenliknet med yngre pasienter.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Det er mottatt rapporter om overdosering med mykofenolatmofetil fra kliniske studier og med post-marketing erfaring. I flere av disse tilfellene ble det ikke rapportert om bivirkninger. I tilfeller av overdosering hvor det ble rapportert bivirkninger, faller bivirkningene innenfor legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det ventes at en overdose av mykofenolatmofetil muligens kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og økt mottakelighet for infeksjoner og benmargsdepresjon (se pkt. 4.4). Ved en eventuell utvikling av nøytropeni skal dosering med mykofenolatmofetil seponeres eller dosen reduseres (se pkt. 4.4).

Hemodialyse ventes ikke å fjerne klinisk signifikante mengder av MPA eller MPAG. Midler som binder gallesyrer, for eksempel kolestyramin, kan fjerne MPA ved å redusere enterohepatisk resirkulasjon av legemidlet (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressivt middel ATC-kode LO4AA06

### Virkningsmekanisme

Mykofenolatmofetil er 2-morfolinetylesteren av mykofenolsyre (MPA). Mykofenolsyre er en selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH), som derved hemmer nysyntesen av guanosinnukleotid uten å inkorporeres i DNA. Fordi proliferasjon av T- og B-lymfocytter avhenger sterkt av nysyntesen av puriner, mens andre celletyper kan utnytte hjelpebaner, har mykofenolsyre en sterkere cytostatisk effekt på lymfocytter enn på andre celler.

I tillegg til hemming av IMPDH og den resulterende deprivasjonen av lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrollpunkter som er ansvarlige for metabolsk programmering av lymfocytter. Det har blitt vist ved bruk av humane CD4<sup>+</sup> T-celler at MPA skifter transkripsjonelle aktiviteter i lymfocytter fra en proliferativ tilstand til katabolske prosesser som er relevante for metabolisme og overlevelse, noe som fører til en anergisk tilstand av T-celler, hvorved cellene ikke reagerer på deres spesifikke antigen.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter peroral administrasjon gjennomgår mykofenolatmofetil rask og utstrakt absorpsjon og fullstendig presystemisk metabolisme til den aktive metabolitten, MPA. Som fremgår av suppresjon av akutt reaksjon etter nyretransplantasjon, er den immunsuppressive aktiviteten av mykofenolatmofetil korrelert med MPA-konsentrasjon. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oral mykofenolatmofetil, basert på AUC for MPA, er 94 % i forhold til i.v. mykofenolatmofetil. Inntak av mat hadde ingen effekt på absorpsjonen (AUC for MPA) av mykofenolatmofetil ved administrasjon av doser på 1,5 g to ganger daglig til nyretransplanterte pasienter, men  $C_{\max}$  for MPA var redusert med 40 %. Mykofenolatmofetil er ikke systemisk målbar i plasma etter peroral administrasjon.

### Distribusjon

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, blir sekundære økninger av MPA-konsentrasjon i plasma vanligvis observert ca. 6-12 timer etter dosering. En reduksjon i AUC for MPA på ca. 40 % er forbundet med samtidig administrasjon av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), en indikasjon på at det er signifikant enterohepatisk resirkulasjon.

MPA ved klinisk relevante konsentrasjoner er 97 % bundet til plasma albumin.

I perioden like etter transplantasjon (< 40 dager etter transplantasjon), var gjennomsnittlig AUC for MPA ca. 30 % lavere og  $C_{\max}$  ca. 40 % lavere for nyre-, hjerte og levertransplanterte pasienter sammenlignet med senere i perioden etter transplantasjon (3-6 måneder etter transplantasjon).

### Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig av glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et farmakologisk inaktivt fenolglukuronid, MPA (MPAG). In vivo konverteres MPAG tilbake til fritt MPA via enterohepatisk resirkulasjon. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktiv og er mistenkt for å være ansvarlig for noen av MMFs bivirkninger (diaré, leukopeni).

### Eliminasjon

En ubetydelig mengde av stoffet skilles ut som MPA (< 1 % av dosen) i urin. Peroral administrasjon av radiomerket mykofenolatmofetil resulterer i fullstendig gjenfinning av administrert dose med 93 % av dosen gjenfunnet i urin og 6 % i fæces. Størsteparten (ca. 87 %) av administrert dose skilles ut i urin som MPAG.

Ved klinisk påviste konsentrasjoner fjernes MPA og MPAG ikke ved hemodialyse. Ved høye konsentrasjoner av MPAG i plasma (> 100 µg/ml) fjernes imidlertid små mengder av MPAG. Ved å forstyrre enterohepatisk resirkulasjon av legemidlet, reduserer gallesyrekompleksdannere slik som kolestyramin, MPA AUC (se pkt. 4.9).

Farmakokinetikken til MPA avhenger av flere transportører. Organiske anion-transporterende polypeptider (OATP) og multiresistens-assosiert protein 2 (MRP2) er involvert i farmakokinetikken til MPA. OATP

isoformer, MRP2 og brystkreft-resistent protein (BCRP) er transportører som er knyttet til glukuronidenes galleekskresjon. Multiresistent protein 1 (MDR1) er også i stand til å transportere MPA, men dens bidrag synes å være begrenset til absorpsjonsprosessen. I nyrene interreagerer MPA og dets metabolitter potent med renale organisk aniontransportører.

Enterohepatisk resirkulering forstyrrer nøyaktig bestemmelse av MPAs disposisjonsparametere; bare tilsynelatende verdier kan angis. Hos friske frivillige og pasienter med autoimmun sykdom ble det observert omtrentlige clearance-verdier på henholdsvis 10,6 l/t og 8,27 l/t og halveringstid på 17 timer. Hos transplantasjonspasienter var gjennomsnittlige clearance-verdier høyere (område 11,9-34,9 l/t) og gjennomsnittlige halveringstidsverdier kortere (5-11 timer) med liten forskjell mellom nyre-, levereller hjertetransplanterte pasienter. Hos de enkelte pasientene varierer disse eliminasjonsparametrene basert på type behandling med andre immunsuppressive midler, tid etter transplantasjon, plasmakonsentrasjon av albumin og nyrefunksjon. Disse faktorene forklarer hvorfor redusert eksponering sees når mykofenolatmofetil administreres samtidig med cyklosporin (se pkt. 4.5) og hvorfor plasmakonsentrasjoner har en tendens til å øke over tid sammenlignet med det som observeres umiddelbart etter transplantasjon.

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeldose-studie (6 pasienter per gruppe), var gjennomsnittlig AUC for plasma-MPA som ble observert hos pasienter med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) 28-75 % høyere i forhold til gjennomsnittet observert hos normale, friske subjekter eller pasienter med mindre grad av nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig AUC for enkeldose-MPAG var 3-6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med mild nedsatt nyrefunksjon eller normale, friske subjekter, i overensstemmelse med hva som er kjent om renal utskilling av MPAG. Gjentatt dosering med mykofenolatmofetil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke studert. Data er ikke tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med alvorlig kronisk nedsatt nyrefunksjon.

#### Forsinket funksjon av nyretransplantat

Hos pasienter med forsinket funksjon av nyretransplantat etter transplantasjon, var gjennomsnittlig AUC for MPA<sub>(0-12 t)</sub> sammenlignbar med observerte verdier etter transplantasjon uten forsinket funksjon av transplantatet. Gjennomsnittlig AUC<sub>(0-12 t)</sub> for plasma-MPAG var 2-3 ganger høyere enn hos post-transplanterte pasienter uten forsinket transplantatfunksjon. Det kan forekomme en forbigående økning i fri fraksjon og i konsentrasjon av MPA i plasma hos pasienter med forsinket funksjon av nyretransplantat. Dosejustering av mykofenolatmofetil later ikke til å være nødvendig.

#### Nedsatt leverfunksjon

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose, var glukuronideringsprosesser av MPA i lever relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekt av leversykdom på denne prosessen avhenger sannsynligvis av hvilken type sykdom det gjelder. Leversykdom med hovedsakelig biliær skade, som for eksempel primær biliær cirrhose, kan imidlertid ha en annerledes effekt.

#### Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske parametre ble evaluert hos 49 pediatriske nyretransplanterte pasienter (alder 2 til 18 år) som fikk 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolatmofetil peroralt to ganger om dagen. Denne dosen gav AUC-verdier for MPA tilsvarende verdier observert hos voksne nyretransplanterte pasienter som fikk 1 g mykofenolatmofetil to ganger om dagen både i tidlig og sen fase etter transplantasjon.

#### Eldre

Det er ikke funnet endring av farmakokinetikken til mykofenolatmofetil og dens metabolitter hos eldre pasienter (≥ 65 år) sammenliknet med yngre transplantasjonspasienter.

#### Pasienter som tar orale antikonsepsjonsmidler

En studie av samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (1 g to ganger daglig) og kombinert oral antikonsepsjon som inneholdt etinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestodene (0,05-0,10 mg) som ble utført på 18 ikke-transplanterte kvinner (som ikke tok andre immunsuppressive midler) i løpet av 3 etterfølgende menstruasjonssykluser viste ingen klinisk relevant påvirkning av mykofenolatmofetil på de orale antikonsepsjonsmidlenes evne til å forhindre eggøsning. Det var ingen signifikant påvirkning av serumnivåer av LH, FSH og progesteron. Farmakokinetikk av orale prevensjonsmidler var ikke påvirket i en klinisk relevant grad av samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (se pkt. 4.5).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Mykofenolatmofetil hadde ingen tumorigen effekt i eksperimentelle modeller. Høyeste dose testet i karsinogensstudier på dyr resulterte i ca. 2-3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller  $C_{max}$ ) enn observert hos nyretransplanterte pasienter med anbefalt klinisk dose på 2 g per dag, og 1,3-2 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller  $C_{max}$ ) enn observert hos hjertetransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 3 g per dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro*-muselymfom- og *in vivo*-benmargmikronukleus-test hos mus) viste at mykofenolatmofetil potensielt kan forårsake kromosomale avvik. Disse effektene kan forbindes med den farmakodynamiske virkningsmetoden, dvs. hemming av nukleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro*-tester for påvisning av genmutasjon viste ingen gentoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotte og kanin ga 6 mg/kg/dag føtal resorpsjon og misdannelser hos rotte (som anoftalmi, agnati og hydrocefali), og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (hjerte- og nyremisdannelser som ektopiske hjerter og nyrer, samt diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternal toksisitet. Systemisk eksponering ved disse nivåene var tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger klinisk eksponering ved en anbefalt klinisk dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter og 0,3 ganger klinisk eksponering ved en anbefalt klinisk dose på 3 g per dag for hjertetransplanterte pasienter. Se pkt. 4.6.

De hematopoietiske og lymfoide systemer var de primære organer som ble påvirket i toksikologistudier utført med mykofenolatmofetil hos rotte, mus, hund og ape. Disse effektene oppsto ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarer eller er mindre enn klinisk eksponering ved en anbefalt dose på 2 g per dag for nyretransplanterte pasienter. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn klinisk eksponering ved anbefalt dosering. Gastrointestinale og renale effekter som stemmer overens med dehydrering ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn ved klinisk eksponering). Den ikke-kliniske toksisitetsprofilen av mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i kliniske studier som nå viser sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8.).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Mykofenolatmofetil 500 mg tabletter:  
mikrokrystallinsk cellulose  
povidon (K-90)  
hydroksypropylcellulose  
renset talkum  
krysskarmellosenatrium  
magnesiumstearat

Tablettens drasjering:  
hypromellose 6 cps  
titandioksid (E171)  
makrogol 400  
indigotine (E132)  
rødt jernoksid (E172)  
svart jernoksid (E172)  
renset talkum

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar blisterpakningen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Mycophenolatemofetil Accord er tilgjengelige i blisterpakninger i esker med 50 tabletter, 150 tabletter og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

Mycophenolatemofetil Accord 500 mg filmdrasjerte tabletter er pakket i hvite, opake PVC/PVdC-aluminumblisterark pakket i en ytterkartong sammen med et pakningsvedlegg.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

MTnr: 07-4817

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.10.2009  
Dato for siste fornyelse: 22.10.2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

19.06.2024