

### 1.3.1.1 Valmisteyhteenveto

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycophenolate Mofetil Accord 250 mg kapselit

#### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

#### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Vaalean sininen/persikan värinen, kokoa '1' oleva kova gelatiinikapseli, jonka päähän on painettu 'MMF' ja runkoon '250', ja joka sisältää valkoista/luonnonvalkoista jauhetta.

#### 4. KLIINiset TIEDOT

##### 4.1 Käyttöaiheet

Mykofenolaattimofetiili on tarkoitettu yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa käytettynä akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on tehty allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto.

##### 4.2 Annostus ja antotapa

Mykofenolaattimofetiilihoidon aloittaa ja ylläpito-hoidon toteuttaa elinsiirtoihin perehtynyt erikoislääkäri.

##### Annostus

##### Käyttö munuaisensiirron yhteydessä:

##### Aikuiset:

Mykofenolaattimofetiilin anto suun kautta tulee aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositusannos munuaisensiirtopotilaille on 1,0 g annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 2 g).

##### Pediatriset potilaat: 2-18-vuotiaat:

Mykofenolaattimofetiilin suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta annettuna (vuorokausiannos enintään 2 g). Mykofenolaattimofetiilikapseleita tulee määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on vähintään 1,25 m<sup>2</sup>. Potilaille, joiden kehon pinta-ala on 1,25–1,5 m<sup>2</sup> voidaan määrätä mykofenolaattimofetiilikapseleita annoksella 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos on 1,5 g). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m<sup>2</sup>, voidaan määrätä mykofenolaattimofetiilikapseleita annoksella 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos on 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä useammin kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), saattaa annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, reaktion vaikeusaste mukaan luettuna.

#### Pediatriset potilaat (alle 2-vuotiaat):

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Sen perusteella ei voida antaa annossuosituksia, eikä käyttöä tälle ikäryhmälle sen vuoksi suositella.

#### Käyttö sydämensiirron yhteydessä:

##### Aikuiset:

Mykofenolaattimofetiilin anto suun kautta tulee aloittaa viiden vuorokauden kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannos sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 3 g).

#### Pediatriset potilaat:

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty sydämensiirto.

#### Käyttö maksansiirron yhteydessä:

##### Aikuiset:

Laskimoon annettavaa mykofenolaattimofetiiliä tulee antaa neljänä ensimmäisenä vuorokautena maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava mykofenolaattimofetiili aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannos maksansiirtopotilaille on 1,5 g suun kautta annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 3 g).

#### Pediatriset potilaat:

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty maksansiirto.

#### Erityispotilasryhmät

##### Iäkkäät:

Suositusannos iäkkäille potilaille on 1 g annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (glomerulusfiltraatio  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ ) elinsiirtopotilailla tulee välttää yli 1 g:n annoksia annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa, lukuun ottamatta ajanjaksoa heti leikkauksen jälkeen. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan munuaissiirteiden toiminta käynnistyy leikkauksen jälkeen viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

#### Vaikeassa maksan vajaatoiminta:

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vaikea maksan parenkyymisairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa maksan parenkyymisairautta.

#### Hoito hylkimisjakson aikana:

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiiliin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirteiden hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen. Annosta ei tarvitse pienentää eikä mykofenolaattimofetiilihoitoa keskeyttää. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen sydänsiirteiden hylkimisreaktion yhteydessä. Farmakokinetiikasta maksasiirteiden hylkimisreaktion aikana ei ole tietoa.

#### Pediatriset potilaat

Pediatristen elinsiirtopotilaiden ensimmäisen tai hoitoon reagoimattoman hylkimisreaktion hoidosta ei ole tietoa saatavilla.

## Antotapa

Suun kautta.

*Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa*

Mykofenolaattimofetiilin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten mykofenolaattimofetiilikapseleita ei saa avata eikä murskata, jotta vältetään mykofenolaattimofetiilikapseleiden sisältämän jauheen vetäminen henkeen tai sen pääsy suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese alue huolellisesti vedellä ja saippualla; huuhtelee silmät pelkällä vedellä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Mykofenolaattimofetiilia ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Mykofenolaattimofetiilin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).

Mykofenolaattimofetiilia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilia saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilihoito ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten (etenkin ihokasvainten) kehittymisen riski on suurentunut potilailla, jotka osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa saavat hoitoa lääkeyhdistelmillä, myös mykofenolaattimofetiilia sisältävillä lääkeyhdistelmillä (ks. kohta 4.8). Riski liittyyneen pikemminkin immunosuppression voimakkuuteen ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohjeena ihosyöpärisikin vähentämiseksi on auringonvalolle ja UV-valolle altistumisen välttäminen suojaavan vaatetuksen avulla ja käyttämällä ihoa auringolta suojaavia voiteita, joissa on korkea suojakerroin.

#### Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien mykofenolaattimofetiili, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Näihin infektioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus, progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkelofalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttama maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovatsaaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirustaudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä ja asianmukaisia kliinisiä toimenpiteitä tulee harkita.

Hypogammaglobulinemiaa ja siihen liittyviä toistuvia infektoita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Joissakin tapauksissa mykofenolaattimofetiilin vaihtaminen vaihtoehtoiseen immunosuppressiiviseen hoitoon palautti seerumin IgG-pitoisuuden normaalille tasolle. Mykofenolaattimofetiili-hoitoa saavien potilaiden seerumin immunoglobuliinit on määritettävä, jos esiintyy toistuvia infektoita. Jos hypogammaglobulinemia on jatkuvaa ja kliinisesti merkittävää, asianmukaisia hoitotoimia on harkittava ottaen huomioon mykofenolihapon voimakkaan solunsalpaajavaikutuksen T- ja B-lymfosyyttejä kohtaan.

Keuhkoputkien laajentumista (bronkiektasiaa) on raportoitu aikuisilla ja lapsilla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Joissakin tapauksissa mykofenolaattimofetiilin vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen hoitoon paransi hengitysoireita. Keuhkoputkien laajentumisen riski voi liittyä hypogammaglobulinemiaan tai suoraan keuhkovaikutukseen. Yksittäisiä interstitiaalisen keuhkosairauden ja keuhkofibroosin tapauksia on raportoitu. Jotkin näistä ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaat, joilla esiintyy pitkään jatkuneita keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta, on tarpeen tutkia.

### Veri ja immuunijärjestelmä

Mykofenolaattimofetiili-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse mykofenolaattimofetiilihoitoon, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden tekijöiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuva tulee Mykofenolaattimofetiili-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana tutkia viikoittain, toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana kaksi kertaa kuukaudessa sekä sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen vuoden ajan. Jos neutropenia kehittyy (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle  $1,3 \times 10^3$ /mikrol), saattaa mykofenolaattimofetiilihoidon keskeyttäminen tai lopettaminen olla aiheellista.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun mykofenolaattiannosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajilla mykofenolaattihoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

Mykofenolaattimofetiilihoitoa saavia potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infektiooireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuytimen vajaatoimintaanviittaavasta oireesta.

Potilaille on kerrottava, että mykofenolaattimofetiili-hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia ja että eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita tulee välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkettä määräävien lääkärin on tarkistettava kansalliset influenssarokotussuosituksat.

### Maha-suolikanava

Mykofenolaattimofetiilin käyttöön on liittynyt ruoansulatuselimistön haittavaikutusten, kuten harvoin esiintyvien ruoansulatuskanavan haavaumien, verenvuodon tai perforaatioiden, lisääntymistä. Mykofenolaattimofetiili on siksi annettava varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuselimistön sairaus.

Mykofenolaattimofetiili on inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin (IMPDH) estäjä. Mykofenolaattimofetiilin käyttöä on sen vuoksi vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiinguaaniinifosforibosyyli transferaasin (HGPRT) puutos, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

## Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immunisuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoitoon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen valmisteeseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. takrolimuusiin, sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua.

Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä lääkkeitä, (esim. kolestyramiinia, antibiootteja) pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää mykofenolaattimofetiilin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5).

Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoitoa muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim. hylkimisreaktion riski, antibioottihoito) yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen lisääminen hoitoon tai käytön lopettaminen) on suuri.

Mykofenolaattimofetiilin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska niiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Mykofenolaattimofetiilin ja sirolimuusin yhdistelmähoiton riski-hyötysuhdetta takrolimuusi- tai sirolimuusi-yhdistelmähoitossa ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.5).

## Erityispotilasryhmät

Haittavaikutusten, kuten tiettyjen infektioiden (mukaan lukien kudosisvasiivinen sytomegalovirustauti) sekä mahdollisesti maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, riski saattaa olla iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.8).

## Teratogeeniset vaikutukset

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyyttä 45 %–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyyttä 23 %–27 %). Siksi mykofenolaattimofetiili on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirtehen hylkimisen estoon ei ole. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa tästä riskistä ja heidän pitää noudattaa kohdassa 4.6 annettuja suosituksia (esim. ehkäisymenetelmät, raskaustestit) ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkärin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset ymmärtävät lapselle koituvan vaurioitumisriskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

## Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Vahva kliininen näyttö osoittaa, että mykofenolaattimofetiilin käyttöön raskauden aikana liittyy suuri keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski, joten raskautta on kaikin mahdollisin keinoin vältettävä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen Mycophenolate mofetil -hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, jotta ehkäisymenetelmän pettämisen ja tahattoman raskauden mahdollisuus minimoidaan.

Ehkäisyä koskevat ohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

## Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen mykofenolaatille voidaan välttää, ja antaa potilaalle tärkeitä turvallisuutta koskevia lisätietoja, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaali. Koulutusmateriaalissa korostetaan mykofenolaatin teratogeenisuutta koskevia varoituksia, annetaan neuvoja ehkäisyn käytöstä ennen

hoidon aloittamista sekä ohjeet raskaustestien tarpeesta. Lääkärin pitää kertoa kattavasti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä asianmukaisesti myös miespotilaille teratogeenisuusriskistä ja raskauden ehkäisy menetelmistä.

#### Muut varotoimet

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä vähintään 6 viikkoon mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 vuorokauden mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### **Asikloviiri:**

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, plasman asikloviiripitoisuuksien on havaittu nousevan suuremmiksi kuin asikloviiria yksinään käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenoliglukuronidin (MPAG) farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (MPAG suuren 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkitseviä. Koska plasman MPAG:n ja asikloviirin pitoisuudet suurenevat munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, Mykofenolaattimofetiilin ja askiloviirin tai sen esimuotojen, esim. valasikloviirin, tubulaarisesta erityksestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa kummankin lääkeaineen entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

#### **Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI):**

Mykofenolihapon (MPA) vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja alumiinihydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin mykofenolaattimofetiili-potilaita, jotka olivat käyttäneet tai eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteen hylkimis- ja menettämisenopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Tiedot tukevat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin, koska kun mykofenolaattimofetiilia annettiin yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin jos mykofenolaattimofetiilia annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

#### **Enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit):**

Enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska ne saattavat heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

#### **Kolestyramiini:**

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvojen on havaittu pienentyneen 40 % terveillä vapaaehtoisilla, joille oli aikaisemmin annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa neljän vuorokauden ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). Kolestyramiinilääkitystä samanaikaisesti saaville potilaille mykofenolaattimofetiilia on annettava varoen, koska kolestyramiini saattaa heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

#### **Siklosporiini A**

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n (CsA) farmakokinetiikkaan.

Jos sitä vastoin samanaikainen siklosporiini A -hoito lopetetaan, voidaan mykofenolihapon AUC-arvon odottaa suurenevan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua, mikä vähentää mykofenolaattimofetiili- ja siklosporiini A -hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenolihappoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia mykofenolaattimofetiiliannoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenolihappoaltistuksen on sitä vastoin syytä olettaa muuttuvan, jos potilas siirtyy siklosporiini A:n käytöstä jonkin sellaisen immunosuppressiivisen lääkevalmisteen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Antibiootit, jotka eliminoivat suolistosta beeta-glukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

### **Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo**

Munuaisensiirtopotilailla on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamisen jälkeen havaittu mykofenolihappopitoisuuden laskevan noin 50 % ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta. Tämä vaikutus yleensä vähenee antibiootin käyttöä jatkettaessa ja loppuu muutaman päivän kuluessa antibiootin käytön päätyttyä. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoitoajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

### **Norfloksasiini ja metronidatsoli**

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja norfloksasiinia tai metronidatsolia. Kuitenkin yksittäistä mykofenolaattimofetiiliannosta seuraava norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vähensi mykofenolihapon pitoisuutta 30 %.

### **Trimeptriimi/sulfametoksatsoli**

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia

Glukuronidaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. isavukonatsoli, telmisartaani)

Mykofenolihapon glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä mykofenolaattimofetiilin kanssa suositellaan varovaisuutta.

Isavukonatsoli

Isavukonatsolin samanaikaisessa käytössä havaittiin, että mykofenolihapon  $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni 35 %.

### **Telmisartaani**

Telmisartaanin ja mykofenolaattimofetiilin samanaikainen käyttö pienensi mykofenolihappopitoisuuksia noin 30 %. Telmisartaani muuttaa mykofenolihapon eliminaatiota tehostamalla PPAR-gamman (peroksisomien proliferaattoriaktivoitunut reseptori gamman) ilmentymistä, mikä puolestaan tehostaa UGT1A9:n ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofiileja verrattiin telmisartaanilääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien mykofenolaattimofetiilipotilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

### **Gansikloviiri:**

Suun kautta annetun mykofenolaatin ja laskimoon annetun gansikloviirin suositusannoksilla toteutetun kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaattimofetiiliin (ks. kohta 4.2) ja gansikloviirin farmakokinetiikkaan, näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu munuaisten tubulaarisen erityksen mekanismeista) voidaan olettaa johtavan mykofenolihapon fenoliglukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden suurenemiseen. Mykofenolihapon farmakokinetikassa ei ole odotettavissa oleellista muutosta eikä mykofenolaattimofetiilin annosta tarvitse muuttaa. Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja gansikloviiria tai sen esimuotoja, esim. valgansikloviiria, gansikloviirin annossuositukset on huomioitava ja potilaita on seurattava huolellisesti.

### **Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet:**

Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

### **Rifampisiini:**

Potilailla, jotka eivät käyttäneet myös siklosporiniä, mykofenolaattimofetiilin ja rifampisiinin samanaikainen anto johti 18-70 % pienempään mykofenolihappoaltistukseen ( $AUC_{0-12h}$ ). Mykofenolihappoaltistuksen seuraamista suositellaan samoin kuin mykofenolaattimofetiilin annostuksen muuttamista sen mukaisesti, jotta kliininen teho voidaan säilyttää rifampisiinia samanaikaisesti annettaessa.

### **Sevelameeri:**

Kun mykofenolaattimofetiilia annettiin samanaikaisesti sevelameerin kanssa, mykofenolihapon  $C_{max}$ -arvo pieneni 30 % ja  $AUC_{0-12}$ -arvo pieneni 25%, mutta tästä ei aiheutunut kliinisiä seurauksia (esim. siirteen hylkimistä). Mykofenolaattimofetiilia suositellaan kuitenkin antamaan vähintään tuntia ennen sevelameerin antamista tai kolme tuntia sen jälkeen, jotta sen vaikutus mykofenolihapon imeytymiseen olisi mahdollisimman pieni. Mykofenolaattimofetiilin ja fosfaattia sitovien lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä ei sevelameeria lukuun ottamatta ole tietoja.

### **Takrolimuusi:**

Kun maksansiirtopotilaille aloitettiin mykofenolaattimofetiili ja takrolimuusi, ei takrolimuusin samanaikainen annostelu vaikuttanut merkittävästi mykofenolaattimofetiilin aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon,  $AUC$ -arvoon eikä  $C_{max}$ -arvoon. Sitä vastoin takrolimuusin  $AUC$ -arvo suureni noin 20 %, kun takrolimuusia saaville maksansiirtopotilaille annettiin useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa, aamulla ja illalla). Mykofenolaattimofetiili ei kuitenkaan näyttänyt vaikuttavan munuaissiirtopotilaiden takrolimuusipitoisuuteen (ks. kohta 4.4).

### **Elävät rokotteet:**

Eläviä rokotteita ei saa antaa potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt. Muiden rokotteiden aikaansaama vasta-ainemuodostus saattaa olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

### **Pediatriset potilaat**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **Mahdolliset interaktiot**

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin  $AUC$ -arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### **Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi**

Raskautta on vältettävä mykofenolaatin käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen Mycophenolate Mofetil Accord -hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää.

### **Raskaus**

Mykofenolaattimofetiili on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen hylkimisen estoon ei ole. Valmisteen tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi hoidon aloittamiseen vaaditaan negatiivinen raskaustestituloks.



Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on hoidon alussa kerrottava tavanomaista suuremmasta keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riskistä ja heille on annettava raskaudenehkäisyä ja perhesuunnittelua koskevaa neuvontaa.

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen mykofenolaattimofetiilihoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai virtsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8-10 päivän välein (elinsiirteen saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi on tehtävä 8-10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski:

- Keskenmenoja on raportoitu 45–49 %:lla mykofenolaattimofetiilille altistuneista raskaana olevista naisista verrattuna 12–33 %:n esiintyvyyteen kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia.
- Kirjallisuudesta löytyvien raporttien mukaan epämuodostumia ilmeni 23–27 %:lla elävänä syntyneistä lapsista, jotka olivat altistuneet mykofenolaattimofetiilille kohdussa (verrattuna 2–3 %:iin elävänä syntyneistä lapsista koko väestössä ja noin 4–5 %:iin elävänä syntyneistä lapsista kiinteän elinsiirteen saajilla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia).

Synnynnäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumat mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen mykofenolaattimofetiilille altistuneiden potilaiden lapsilla, kun valmistetta on käytetty yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa raskauden aikana.

Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulko puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorva)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteis- ja kammioväliseinän aukko
- sormien epämuodostumia (esim. polydaktylia, syndaktylia)
- henkitorven ja ruokatorven epämuodostumia (esim. ruokatorviatresia)
- hermoston epämuodostumia, kuten selkäydintyrä
- munuaisten poikkeavuuksia.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

- mikroftalmia
- synnynnäinen aivokammion suonipunoksen kysta
- septum pellucidumin synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

## Imetys

Imettävillä rotilla mykofenolaattimofetiilin on osoitettu erittyvän maitoon. Vastaavat tiedot ihmisistä puuttuvat. Mykofenolaattimofetiilin voidaan olettaa aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia imeväisiin. Siksi Mykofenolate mofetil Accord on vasta-aiheinen imettävillä äideillä (ks. kohta 4.3).

Miehet

Suppea kliininen näyttö ei viittaa siihen, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä on altistunut mykofenolaattimofetiilille.

Mykofenolihappo on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihappoa siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihappoa, joka voisi siirtyä naiseen, on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole vaikutusta. Mykofenolaatin on eläinkokeissa osoitettu olevan geenitoksinen pitoisuuksina, jotka ylittävät ihmisen terapeuttisen altistuksen niin vähän, ettei siittiöihin kohdistuvien geenitoksisten vaikutusten riskiä voida täysin sulkea pois.

Seuraavia varotoimia näin ollen suositellaan: seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille tai heidän naiskumppaneilleen suositellaan luotettavan ehkäisyn käyttöä miespotilaan mykofenolaattimofetiilihoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava miespotilaille, jotka voivat siittää lapsen, lapsen siittämiseen mahdollisesti liittyvistä riskeistä sekä keskusteltava näistä riskeistä heidän kanssaan.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Mykofenolaattimofetiilillä on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mykofenolaattimofetiili voi aiheuttaa uneliaisuutta, sekavuutta, huimausta, vapinaa tai hypotensiota, joten potilaita pitää kehottaa varovaisuuteen autoa ajaessaan tai käyttäessään koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### *Turvallisuusprofiilin tiivistelmä*

Arviolta yhteensä 1 557 potilasta sai viiden kliinisen tutkimuksen aikana mykofenolaattimofetiilihoitoa akuutin hylkimisreaktion estämiseen. Näistä 991 potilasta oli mukana kolmessa munuaistutkimuksessa, 277 potilasta oli mukana yhdessä maksatutkimuksessa ja 289 potilasta oli mukana yhdessä sydäntutkimuksessa. Maksa- ja sydäntutkimuksissa sekä kahdessa munuaistutkimuksessa vertailuvalmiste oli atsatiopriini, kun taas yksi munuaistutkimus oli lumekontrolloitu. Kaikkien tutkimushaarojen potilaat saivat myös siklosporiinia ja kortikosteroideja. mykofenolaattimofetiilin markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset ovat samantyyppisiä kuin kontrolloiduissa munuaisensiirtoa, sydämensiirtoa ja maksansiirtoa koskeneissa tutkimuksissa on havaittu.

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. Myös tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

##### *Haittavaikutustaulukko*

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyyssluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä havaittiin suuria eroja elinsiirtoja koskevien eri käyttöaiheiden välillä, joten esiintyvyys munuais-, maksa- ja sydänsiirteen saaneilla potilailla mainitaan erikseen.

#### **Tauluko 1. Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen mykofenolaattimofetiilihoitoa saaneilla potilailla raportoiduista haittavaikutuksista**

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto n = 991</b>	<b>Maksansiirto n = 277</b>	<b>Sydämesiirto n = 289</b>
	<u>Esiintyvyys</u>	<u>Esiintyvyys</u>	<u>Esiintyvyys</u>
<b>Infektiot</b>			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Melko harvinainen</u>
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			
Hyvänlaatuinen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosityöpä	<u>Yleinen</u>	<u>Melko harvinainen</u>	<u>Yleinen</u>
<b>Veri ja imukudos</b>			
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluaplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Asidoosi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Hermosto</b>			

Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Sydän</b>			
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Verisuonisto</b>			
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen	Yleinen

Ileus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>			
Veren alkalisen fosfaatin nousu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			
Akne	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihasteikkous	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>de novo</i> -puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

Huom.: III-faasin tutkimuksissa hoidettiin 991:tä potilasta (2 g / 3 g mykofenolaattimofetiilivuorokaudessa) munuaisiirränäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi, 289:ää potilasta (3 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) sydänsiirränäisen ja 277:ää potilasta (joko 2 g mykofenolaattimofetiili laskimonsisäisesti tai 3 g suun kautta vuorokaudessa) maksasiirränäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Maligniteetit

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.4). Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

#### Infektiot

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteeri-, virus- ja sieniinfektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektoita olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, *Herpes simplex*- ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, joka havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiili-valmistetta, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML).

#### Veri ja imukudos

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombosytopenia ja pansytopenia, ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Niistä saattaa aiheutua infektoita ja verenvuotoja tai ne saattavat osaltaan edistää näiden ilmaantumista (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosia ja neutropeniaa on raportoitu, joten mykofenolaattimofetiili-hoitoa saavia potilaita kehoitetaan seuraamaan säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Mykofenolaattimofetiili-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aplastista anemiaa ja luuytimen vajaatoimintaa, ja osa tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia (ks. kohta 4.4).

Mykofenolaattimofetiilillä hoidetuilla potilailla on yksittäistapauksissa havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnainen Pelger-Hüet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentynyttä

neutrofiilien toimintaa. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsien neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. Mykofenolaattimofetiilia saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti infektion oireeksi.

### Ruoansulatuselimistö

Vakavimpia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat haavaumat ja verenvuoto, jotka ovat mykofenolaattimofetiiliin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Suun, ruokatorven, mahalaukun, pohjukaissuolen ja suoliston haavaumiin liittyi usein komplisoivana tekijänä verenvuotoa sekä veren oksentamista, meleenaa, gastriitin hemorragisia muotoja ja koliittia, joita raportoitiin kliinisissä pivotaalitutkimuksissa yleisesti. Yleisimpiä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat kuitenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Potilailla, joilla oli mykofenolaattimofetiili-hoitoon liittyvää ripulia, endoskopiaturkimus paljasti yksittäisissä tapauksissa suolinukkakatoa (ks. kohta 4.4).

### Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu.

### *Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat*

Mykofenolaattimofetiilille altistuneilla potilailla on raportoitu keskenmenoja pääasiassa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ks. kohta 4.6.

### *Synnynnäiset häiriöt*

Sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana mykofenolaattimofetiilille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu synnynnäisiä epämuodostumia, ks. kohta 4.6.

### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia on havaittu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan. Lapsilla ja aikuisilla on raportoitu myös keuhkoputkien laajentumaa.

### *Immuunijärjestelmä*

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiili-hoitoa yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa.

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Pivotaalitutkimuksissa raportoitiin hyvin yleisesti turvotusta, mukaan lukien raajojen, kasvojen ja kivespussien turvotusta. Myös luuston ja lihasten kipua, kuten lihassärkyä, sekä niska- ja selkäkipua raportoitiin hyvin yleisesti.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuvattu mykofenolaattimofetiiliin ja mykofenolihappoon liittyvänä paradoksisena tulehdusta edistävänä reaktiona *de novo* -puriinisynteesin estäjiin liittyvää akuuttia tulehdusoireyhtymää. Sille on tyypillistä kuume, nivelsärky, niveltulehdus, lihaskipu ja kohonneet tulehdusmerkkiaineiden arvot. Kirjallisuuden tapausselostukset osoittivat, että paraneminen on nopeaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

## **Erityiset potilasryhmät**

### Pediatriset potilaat:

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 iältään 2–18-vuotiaсталapsipotilasta, annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Haittavaikutusten tyyppi ja

esiintyvyys olivat yleensä samankaltaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g mykofenolaattimofetiilia kaksi kertaa vuorokaudessa. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektioita esiintyi lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuitenkin yleisemmin kuin aikuisilla.

#### Iäkkäät:

Iäkkäillä potilailla (= 65-vuotiaat) immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut. Iäkkäille potilaille, jotka saavat mykofenolaattimofetiilia osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektioita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuselimistön haavaumia ja keuhkopöhöä.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Mykofenolaattimofetiilin yliannostuksia on ilmoitettu kliinisissä lääketutkimuksissa sekä myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Monissa näistä tapauksista ei ilmoitettu haittavaikutuksia. Niissä yliannostustapauksissa, joissa ilmoitettiin esiintyneen haittavaikutuksia, tapaukset olivat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

Mykofenolaattimofetiilin yliannostuksen odotetaan voivan aiheuttaa immuunijärjestelmän liiallista lamaantumista ja infektiotilanteiden lisääntymistä sekä luuydinlammaa (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, mykofenolaattimofetiilinannostelu on keskeytettävä tai annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei odoteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen fenoliglukuronidia. Sappihappoja sitovat lääkkeaineet, kuten kolestyramiini, voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista kiertoa (ks. kohta 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressiiviset lääkkeaineet  
ATC-koodi: L04A A06

#### Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon (MPA) 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on voimakas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiin nukleotidisynteesin *de novo*-reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien proliferaatio on erittäin riippuvainen puriinin *de novo*-synteesistä, kun taas muut solutypit kykenevät käyttämään korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattiset vaikutukset kohdistuvat voimakkaammin lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.



## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu presysteemisen metabolian avulla kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi. Akuutin munuaisensiirron jälkeisen hylkimishäiriön hoidossa mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivisen vaikutuksen on osoitettu korreloivan mykofenolihappopitoisuuden kanssa. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyötyosuus on mykofenolihapon AUC-arvon perusteella keskimäärin 94 % laskimoon annettuun annokseen verrattuna. Ruoka ei vaikuttanut mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen (mykofenolihapon AUC-arvon perusteella), kun munuaisensiirtopotilaiden annostus oli 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa. Mykofenolihapon huippupitoisuus ( $C_{max}$ -arvo) kuitenkin pieneni 40 % ruokailun yhteydessä. Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

### Jakautuminen

Plasman mykofenolihappopitoisuudet suurenevat toissijaisesti enterohepaattisen kierron tuloksena noin 6-12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Samanaikaiseen kolestyramiinin (4 g kolme kertaa vuorokaudessa) antoon liittyy mykofenolihapon AUC-arvon pieneneminen 40 %, mikä osoittaa enterohepaattisen kierron suuren merkityksen. Mykofenolihapon kliinisesti merkitsevät pitoisuudet sitoutuvat 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

### Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiassa glukuronyylitransferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu mykofenolihapon inaktiivinen fenoliglukuronidi (MPAG). *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kiertokulun kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyliiglukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyliiglukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

### Eliminaatio

Lääkeaineesta vain vähäinen määrä erittyy virtsaan mykofenolihappona (alle 1 % annoksesta). Suun kautta annettu radioaktiivisesti merkitty mykofenolaattimofetiiliannos on täysin jäljitettävissä: 93 % annostellusta annoksesta havaittiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Suurin osa annoksesta (noin 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon fenoliglukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen fenoliglukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä mykofenolihapon fenoliglukuronidia kuitenkin poistuu, kun sen pitoisuudet plasmassa ovat suuret (yli 100 mikrog/ml). Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista kiertoa ja pienentävät siten mykofenolihapon AUC-arvoa (ks. kohta 4.9).

Mykofenolihapon jakautuminen riippuu useista kuljettajaproteiineista, kuten orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideistä (OATP) ja monilääkeresistenssiin liittyvästä proteiinista 2 (MRP2). Glukuronidien sappeen erittymiseen liittyviä kuljettajaproteiineja ovat OATP:n isoformit, MRP2 ja rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP). Monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 1 (MDR1) kykenee myös kuljettamaan mykofenolihappoa, mutta sen vaikutus näyttää rajoittuvan imeytymisprosessiin. Mykofenolihapolla ja sen metaboliiteilla on munuaisissa voimakkaita yhteisvaikutuksia munuaisten orgaanisten anionien kuljettajien kanssa.

Heti siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (alle 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC-arvo oli noin 30 % pienempi ja huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3-6 kk) siirtoleikkauksen jälkeen.

### Erityispotilasryhmät

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Kerta-annostutkimuksessa (6 koehenkilöä/ryhmä) mykofenolihapon keskimääräinen AUC-arvo oli plasmassa 28-75 % suurempi vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (glomerulusfiltraatio alle  $25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ ) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievempää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräinen AUC-arvo oli kuitenkin kerta-annoksen jälkeen 3-6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, mikä on yhdenmukaista sen kanssa, mitä tiedetään mykofenolihapon fenoliglukuronidin munuaiseliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Munuaisten vakavaa kroonista vajaatoimintaa sairastavista sydämen- tai maksansiirtopotilaista ei ole tietoa.

#### Munuaissirteen toiminnan viivästyminen:

Jos potilaan munuaissirteen toiminta on siirtoleikkauksen jälkeen alkanut viiveellä, mykofenolihapon keskimääräiset  $AUC_{0-12h}$ -arvot olivat verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräiset  $AUC_{0-12h}$ -arvot olivat sen sijaan 2-3 kertaa suuremmat kuin potilailla, joilla sirteen toiminta ei viivästynyt. Sekä plasmassa vapaana aineena esiintyvän MPA:n osuus että sen pitoisuus saattavat ohimenevästi suurentua potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen.

#### Maksan vajaatoiminta:

Maksan parenkymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon vapaaehtoisilla alkoholimaksakirroosipotilailla. Maksasairauden vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse maksataudista. Vaikutus voi kuitenkin olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

#### Pediatriset potilaat:

Farmakokineettisiä parametreja on tutkittu 49 lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin  $600 \text{ mg/m}^2$  mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa heti munuaisensiirron jälkeen sekä myöhemmin. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samankaltaisia kaikissa ikäryhmissä heti munuaisensiirron jälkeen sekä myöhemmin.

#### Iäkkäät potilaat:

Mykofenolaattimofetiilin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole muodollisesti tutkittu iäkkäillä potilailla ( $\geq 65$ -vuotiailla). Mykofenolaattimofetiilin ja sen metaboliittien farmakokinetiikan ei todettu muuttuneen vanhuksilla ( $\geq 65$ -vuotiailla) nuorempiin elinsiirtopotilaisiin verrattuna.

#### Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat:

Mykofenolaattimofetiilin (1 g kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02 mg - 0,04 mg) ja levonorgestreelia (0,05 mg - 0,15 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05 mg - 0,10 mg), samanaikaisen annon vaikutusta tutkittiin kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan 18 naisella, joilla ei ollut siirrettä (ja jotka eivät käyttäneet muita immunosuppressiivisia lääkkeitä), ja tutkimus osoitti, ettei mykofenolaatilla ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Mykofenolaattimofetiili ei myöskään vaikuta luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) eikä progesteronin pitoisuuksiin seerumissa. Mykofenolaattimofetiilin

samanaikainen anto ei vaikuttanut suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mykofenolaattimofetiili ei koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suurin annos johti noin 2-3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai  $C_{max}$ ) munuaisensiirtopotilaan altistukseen verrattuna suositellulla 2 g/vrk hoitoannoksella ja 1,3-2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai  $C_{max}$ ) verrattuna sydämensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla hoitoannoksella 3 g vuorokaudessa.

Kaksi genotoksisuuskoetta (hiiren lymfoomakoe *in vitro* ja hiiren luuytimen mikrotumakoe *in vivo*) osoitti mykofenolaattimofetiilin voivan aiheuttaa rakenteellisia poikkeavuuksia kromosomeihin. Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muissa geenimutaatioiden havaitsemiseksi tehdyissä kokeissa *in vitro* ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{vrk}^{-1}$ . Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2-3-kertainen verrattuna munuaisensiirtopotilaiden suositellulla hoitoannoksella 2 g/vrk syntyvään altistukseen ja vastaavasti 1,3-2-kertainen sydämensiirtopotilaiden suositellulla hoitoannoksella 3 g/vrk syntyvään altistukseen nähden. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa suun kautta annettu  $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{vrk}^{-1}$  aiheutti jälkeläisten ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia (mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia), vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet munuaisensiirtopotilaiden suositellulla kliinisellä annoksella 2 g/vrk syntyvästä kliinisestä altistuksesta ja noin 0,3-kertainen sydämensiirtopotilaiden suositellulla hoitoannoksella 3 g vuorokaudessa syntyvään kliiniseen altistukseen verrattuna. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen liittyvissä parametreissa ei havaittu emoilla eikä seuraavissa sukupolvissa.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa havaittiin sikiöresorptiota ja epämuodostumia, kun rottien annos oli  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{vrk}^{-1}$  ja kaniinien  $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{vrk}^{-1}$ . Rottien epämuodostumat olivat mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia ja kaniineilla kardiovaskulaarisia ja munuaisten poikkeavuuksia, kuten sydämen sijainti rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijainti sekä pallea- ja napatyrä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli enintään noin puolet munuaisensiirtopotilaille suositellulla hoitoannoksella 2 g/vrk ja noin 0,3-kertainen verrattuna sydämensiirtopotilaiden suositellulla hoitoannoksella 3 g/vrk syntyvästä kliinisestä altistuksesta (kohta 4.6).

Rotalla, hiirellä, apinalla ja koiralla tehdyissä toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin vaikuttavan ensisijaisesti verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset tapahtuivat, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus munuaisensiirtopotilaiden suositellulla 2 g:n vuorokausiannostuksella. Koiralla havaittiin ruoansulatuselimistöön kohdistuvia vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin suositelluilla annoksilla syntyvä kliininen altistus. Apinalla havaittiin suurimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus sama tai suurempi kuin kliininen altistus) kehittyvän ruoansulatuselimistöön ja munuaisiin kohdistuvia elimistön kuivumiseen viittaavia vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin ei-kliininen toksisuusprofiili vaikuttaa olevan yhdenmukainen ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittavaikutuksiin nähden, joista saadaan tätä potilasryhmää paremmin koskevaa turvallisuustietoa (ks. kohta 4.8).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Povidoni K-90  
Kroskarmelloosinatrium  
Talkki  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselin kuori:

Gelatiini  
Natriumlauryylisulfaatti  
FD & C Blue 2 (indigokarmiini, E132)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Mustan musteen koostumus:  
Sellakka  
Musta rautaoksidi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

36 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Mykofenolaattimofetiilin 250 mg:n kapselit on pakattu PVC/PVDC/alumiinista valmistettuihin läpipainopakkauksiin.

1 rasia sisältää 100 kapselia (10 kpl läpipainoliuskossa)

1 rasia sisältää 300 kapselia (10 kpl läpipainoliuskossa)

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Käyttämätön valmiste- tai jättemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

24747

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.2.2011

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.08.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mycophenolate Mofetil Accord 250 mg kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Ljusblå/persikofärgad, hård gelatinkapsel av storlek "1", märkt med "MMF" på överdelen och 250 på underdelen. Kapseln är fylld med ett vitt till benvitt pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot akut transplantatavstötning efter allogen njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med mykofenolatmofetil bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

#### Dosering

#### Njurtransplantation:

#### Vuxna:

Den orala dosen mykofenolatmofetil bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1,0 g två gånger dagligen (2 g/dygn).

#### Pediatrisk population från 2 år till 18 år:

Den rekommenderade dosen mykofenolatmofetil är 600 mg/m<sup>2</sup> givet peroralt två gånger dagligen (maximalt 2 g/dygn). Mykofenolatmofetil kapslar bör endast förskrivas till patienter med en kroppsytta på minst 1,25 m<sup>2</sup>. Patienter med en kroppsytta på 1,25 till 1,5 m<sup>2</sup> kan ges mykofenolatmofetil kapslar i en dos om 750 mg två gånger dagligen (1,5 g/dygn). Patienter med en större kroppsytta än 1,5 m<sup>2</sup> kan ges mykofenolatmofetil kapslar i en dos om 1 g två gånger dagligen (2 g/dygn). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkningen.

#### Pediatrisk population (< 2 år):

Data beträffande säkerhet och effekt på barn under 2 år är begränsade. Dessa är otillräckliga för att kunna ge dosrekommendationer och därför rekommenderas inte användning i denna åldersgrupp.

#### Hjärttransplantation:

##### Vuxna:

Den orala dosen av mykofenolatmofetil bör initieras inom 5 dygn efter transplantation. Normaldosering vid hjärttransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g/dygn).

##### Pediatrik population:

Inga data finns tillgängliga för hjärttransplanterade barn.

#### Levertransplantation:

##### Vuxna:

Mykofenolatmofetil bör administreras intravenöst under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt mykofenolatmofetil så snart det kan tolereras. Den orala normaldosen vid levertransplantation är 1,5 g två gånger dagligen (3 g/dygn).

##### Pediatrik population:

Inga data finns tillgängliga för levertransplanterade barn.

#### *Användning till särskilda populationer*

##### Äldre:

Normaldos för äldre patienter är 1 g två gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g två gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

##### Nedsatt njurfunktion:

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtrationshastighet  $< 25 \text{ ml/min}^{-1}/1,73 \text{ m}^2$ ) skall doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör dessutom övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se avsnitt 5.2). Det finns inga data avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

##### Kraftigt nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom. Det finns inga data avseende hjärttransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom.

##### Behandling vid transplantatavstötning:

Mykofenolsyra (MPA) är den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil. Vid njurtransplantatavstötning ändras inte farmakokinetiken för MPA; dosreduktion eller avbrytande av mykofenolatmofetilbehandlingen behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen av Mykofenolatmofetil Accord efter hjärttransplantatavstötning. Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga under levertransplantatavstötning.

##### Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för behandling av första eller refraktär avstötning hos pediatrika transplanterade patienter.

#### Administreringssätt

##### Oral administrering.

*Försiktighetsåtgärder som måste vidtas innan hantering eller administrering av läkemedlet.*

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör mykofenolatmofetil kapslar inte öppnas eller krossas för att undvika att pulvret i kapslarna inandas eller kommer i direkt kontakt med hud eller slemhinnor. Vid sådan kontakt skall det berörda området tvättas noggrant med tvål och vatten; ögonen sköljs med rent vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Mykofenolatmofetil ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot mykofenolatmofetil har iakttagits (se avsnitt 4.8).

Mykofenolatmofetil Accord ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Mykofenolatmofetil Accord-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.6).

Mykofenolatmofetil Accord ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).

Mykofenolatmofetil ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel och läkemedel som innehåller mykofenolatmofetil finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel. Som allmänt råd bör patienter, för att minska risken för hudcancer, utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

#### Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, bland annat mykofenolatmofetil, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakterier, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Bland de opportunistiska infektionerna förekommer BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med försämrad njurfunktion eller neurologiska symtom. Mykofenolsyra har en cytostatisk effekt på B- och T-lymfocyter och därför kan ökad allvarlighetsgrad av covid-19 förekomma och lämpliga kliniska åtgärder bör övervägas.

Det har förekommit rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som får mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Hos vissa av dessa patienter ledde ett byte från mykofenolatmofetil till ett annat immunsuppressivt läkemedel till att IgG-nivåerna i serum återgick till de normala. Immunoglobuliner i serum bör mätas på patienter som står på mykofenolatmofetil som utvecklar återkommande infektioner. I händelse av ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn



till de potenta cytostatiska effekter som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Rapporter har publicerats om bronkiektasi hos vuxna och barn som fick mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I vissa av dessa fall ledde ett byte från mykofenolatmofetil till ett annat immunsuppressivt medel till en förbättring av respiratoriska symtom. Risken för bronkiektasi kan vara förenad med hypogammaglobulinemi eller med en direkt effekt på lungorna. Det har även förekommit enstaka rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros, varav en del med dödlig utgång (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar ihållande lungsymtom, såsom hosta och dyspné, utreds.

### Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med mykofenolatmofetil bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan sättas i samband med mykofenolatmofetil som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar mykofenolatmofetil bör kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om neutropeni utvecklas (antalet neutrofila  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) så är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med behandlingen.

Fall av ren erythrocyt aplasi (pure red cell aplasia; PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller utsättning av mykofenolatmofetil-behandlingen. Hos mottagare av transplanterat ska förändringar i mykofenolatmofetil-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som behandlas med mykofenolatmofetil skall instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssvikt.

Patienter ska informeras om att under behandling med mykofenolatmofetil kan vaccinationer vara mindre effektiva och att levande försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5). Influensavaccinering kan vara av värde. Förskrivare hänvisas till nationella riktlinjer för influensavaccinering.

### Gastrointestinalt

Mykofenolatmofetil har satts i samband med ökad frekvens av störningar i mag-tarmkanalen, inklusive enstaka fall av gastrointestinal ulceration, blödning och perforation bör mykofenolatmofetil administreras med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig gastrointestinal sjukdom.

Mykofenolatmofetil är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Läkemedlet bör därför undvikas hos patienter med sällan förekommande ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhan och Kelley-Seegmiller-syndrom.

### Interaktioner

Försiktighet bör iakttas vid byte av kombinationsbehandling från kurer som innehåller immunsuppressiva läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet för MPA, t.ex. ciklosporin, till andra som saknar denna effekt, t.ex. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller vice versa eftersom detta kan resultera i förändringar av MPA-exponeringen. Läkemedel som påverkar MPA:s enterohepatiska kretslopp (t.ex. kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.5).

Terapeutisk läkemedelsövervakning av MPA kan vara lämpligt vid byte av kombinationsbehandling (t.ex. från ciklosporin till takrolimus eller vice versa) eller för att säkerställa adekvat

immunosuppression hos patienter med hög immunologisk risk (t.ex. vid risk för avstötning, behandling med antibiotika, tillägg eller borttag av ett interagerande läkemedel).

Det rekommenderas att mykofenolatmofetil inte bör ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

Risk/nytta-värdering av mykofenolatmofetil i kombination med sirolimus har inte fastställts (se även avsnitt 4.5).

#### Särskilda patientgrupper

Äldre patienter kan löpa en ökad risk för biverkningar såsom vissa infektioner (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalovirusjukdom) och möjligen gastrointestinal blödning och lungödem jämfört med yngre individer (se avsnitt 4.8).

#### Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45 % – 49 %) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23 % – 27 %) har rapporterats efter exponering för MMF under graviditet. Därför är mykofenolatmofetil kontraindicerat vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga patienter måste göras medvetna om riskerna och de måste följa rekommendationerna som anges i avsnitt 4.6 (t.ex. preventivmetoder, graviditetstest) innan, under och efter behandling med mykofenolatmofetil. Läkare ska säkerställa att kvinnor som tar mykofenolatmofetil förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet att omedelbart konsultera sin läkare om det finns risk för graviditet.

#### Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

På grund av robusta kliniska bevis som visar på en hög risk för missfall och medfödda missbildningar när mykofenolatmofetil används vid graviditet ska alla åtgärder vidtas för att undvika graviditet under behandling. Därför måste fertila kvinnor använda minst en tillförlitlig form av preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan mykofenolatmofetilbehandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra för att minska risken för misslyckad preventivmedelsanvändning och oavsiktlig graviditet.

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

#### Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att tillhandahålla ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen startar samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienter får inte lämna blod under behandlingen och under minst 6 veckor efter det att behandlingen med mykofenolatmofetil har upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter det att behandlingen med mykofenolatmofetil har upphört.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Aciklovir:

Högre plasmakoncentrationer av aciklovir sågs när mykofenolatmofetil gavs tillsammans med aciklovir jämfört med när aciklovir administrerades separat. Förändringarna i farmakokinetiken för MPAG (fenolglukuroniden av MPA) var minimala (MPAG ökade med 8 %) och anses inte vara av klinisk betydelse. Eftersom plasmakoncentrationerna av MPAG ökar vid nedsatt njurfunktion, på samma vis som för aciklovir, finns en risk att mykofenolatmofetil och aciklovir, eller dess prodrugs såsom valaciclovir, konkurrerar om den tubulära sekretionen, vilket i sin tur kan leda till ytterligare koncentrationsökningar.

#### Antacida och protonpumpshämmare (PPI):

Minskad exponering för MPA har observerats när antacida, såsom magnesium och aluminiumhydroxider, och PPI, inklusive lansoprazol och pantoprazol, administrerades med mykofenolatmofetil. Vid jämförelse av andelen transplantatavstötningar eller andelen transplantatförluster hos patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och som tog PPI jämfört med patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och som inte tog PPI, kunde ingen signifikant skillnad ses. Dessa data stöder extrapolering av detta fynd till alla antacida eftersom minskningen i exponering när mykofenolatmofetil administrerades tillsammans med magnesium och aluminiumhydroxider är betydligt mindre än när mykofenolatmofetil administrerades tillsammans med PPI.

#### **Läke medel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet (t.ex. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika):**

Försiktighet bör iakttagas med läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation på grund av risken för en minskad effekt av mykofenolatmofetil.

#### Kolestyramin:

Efter administrering av en engångsdos 1,5 g mykofenolatmofetil till friska försökspersoner förbehandlade med 4 g kolestyramin tre gånger dagligen under 4 dagar skedde en 40 %-ig reduktion av AUC-värdena för MPA (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.2). Försiktighet bör iakttagas under samtidig behandling på grund av risken för en minskad effekt av Mykofenolatmofetil Accord.

#### Ciklosporin A:

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkades inte av mykofenolatmofetil. Om däremot ciklosporin A-behandling avbryts vid samtidig behandling med mykofenolatmofetil, bör en 30 %-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPA:s enterohepatiska kretslopp, vilket resulterar i minskad MPA-exponering med 30-50 % hos njurtransplanterade patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte interfererar med MPAs enterohepatiska kretslopp.

Antibiotika som eliminerar  $\beta$ -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t ex aminoglykosider, cefalosporin, fluorokinolon och penicillinklasser av antibiotika) kan interferera med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation och därför leda till reducerad systemisk exponering för MPA. Information om följande antibiotika är tillgänglig:

#### Ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra:

Reduktioner i predos (dalvärde) MPA-koncentrationer på cirka 50 % har rapporterats hos mottagare av njurtransplantat under dagarna direkt efter att behandling med oralt ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra inletts. Denna effekt tenderar att minska vid fortsatt användning av antibiotika och upphöra inom några dagar efter att antibiotikabehandlingen avslutas. Förändringarna i predosnivån representerar inte nödvändigtvis förändringarna i den totala MPA-exponeringen. En förändring i mykofenolatmofetil-dosen bör därför normalt inte vara nödvändig i frånvaro av kliniska tecken på transplantatdysfunktion. Emellertid krävs noggrann klinisk övervakning vid kombinationen och kort

efter antibiotikabehandling.

#### Norfloxacin och metronidazol:

Ingen signifikant interaktion observerades när mykofenolatmofetil administrerades samtidigt med norfloxacin eller metronidazol var för sig till friska försökspersoner. När däremot norfloxacin och metronidazol kombinerades minskade exponeringen av MPA med cirka 30 % efter en singeldos med mykofenolatmofetil.

#### Trimetoprim/sulfametoxazol:

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

### **Läkemedel som påverkar glukuronidation (t ex isavukonazol, telmisartan)**

Samtidig administrering av läkemedel som påverkar glukuronidation av MPA kan ändra exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med mykofenolatmofetil.

#### Isavukonazol:

An ökning av MPA  $AUC_{0-\infty}$  med 35 % observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

#### Telmisartan:

Samtidig behandling med telmisartan och mykofenolatmofetil resulterade i en ungefärlig 30 % minskning av MPA-koncentrationer. Telmisartan ändrar MPA:s eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma)-uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för UGT1A9. Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

#### Ganciklovir:

Baserat på resultat av en enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolat och intravenöst ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.2) och ganciklovir är det att förmoda att samtidig tillförsel av dessa substanser (som båda utsöndras via renal tubulär sekretion) kan resultera i förhöjning av MPAG- och ganciklovirkoncentrationerna. Någon påtaglig förändring av farmakokinetiken för MPA förväntas inte och justering av mykofenolatmofetil dosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av mykofenolatmofetil och ganciklovir, eller dess prodrugs såsom valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

#### Orala preventivmedel:

Farmakokinetiken och farmakodynamiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 5.2).

#### Rifampicin:

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av mykofenolatmofetil och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA ( $AUC_{0-12 \text{ tim}}$ ) med 18 % till 70 %. Det rekommenderas att koncentrationnivåerna för MPA kontrolleras och att mykofenolatmofetil-dosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt när rifampicin administreras samtidigt.

#### Sevelamer:

Vid samtidig administrering av mykofenolatmofetil och sevelamer noterades en minskning av  $C_{\max}$  med 30 % och  $AUC_{0-12}$  med 25 % för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs

transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att mykofenolatmofetil administreras minst en timme före eller tre timmar efter intag av sevelamer för att minimera effekten på absorptionen av MPA. Det finns inga data för mykofenolatmofetil med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

#### Takrolimus:

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på mykofenolatmofetil och takrolimus påverkades inte AUC och C<sub>max</sub> av MPA, den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20 %-ig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av mykofenolatmofetil (1,5 g två gånger/dygn på morgonen och kvällen) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4).

#### Levande vacciner:

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunsvär. Antikroppssvaret på andra vacciner kan försvagas (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrik population:

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### Potentiella interaktioner:

Samtidig administrering av probenecid och mykofenolatmofetil till apor ökade AUC för MPAG trefaldigt. Andra substanser som är kända för att utsöndras tubulärt via njurarna kan således konkurrera med MPAG och på så sätt kan plasmakoncentrationerna av MPAG eller den andra substansen öka.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

Graviditet under tiden mykofenolat används måste undvikas. Därför måste fertila kvinnor använda minst en form av tillförlitligt preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan Mykofenolatmofetil Accord-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra.

### Graviditet

Mykofenolatmofetil är kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet.

Fertila kvinnliga måste göras medvetna om den ökade risken för missfall och medfödda missbildningar i början av behandlingen och måste få råd om hur graviditet förebyggs och planeras.

Innan behandling med mykofenolatmofetil startar ska fertila kvinnor ha två negativa graviditetstester på serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml för att utesluta att fostret oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Det rekommenderas att det andra testet ska göras 8-10 dagar efter det första testet. Vid transplantation från en avliden donator, om det inte är möjligt att genomföra två tester med 8–10 dagars mellanrum innan behandlingen startar (på grund av tidpunkten för tillgång av transplantatorgan), måste ett graviditetstest göras direkt innan behandlingen startar och ett ytterligare test 8–10 dagar senare. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t.ex. om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten från alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter skall rådask att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen med ökad risk för spontan abort och medfödda missbildningar vid exponering under graviditet;

- Spontana aborter har rapporterats hos 45 till 49 % av gravida kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil, jämfört med en rapporterad frekvens på mellan 12 och 33 % hos organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil.
- Baserat på litteraturreporter förekom missbildningar hos 23 till 27 % av levande födda barn till kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3 % hos levande födda barn i den totala populationen och cirka 4 till 5 % hos levande födda barn till organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar inklusive multipla missbildningar, har rapporterats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditeten. Följande missbildningar var de vanligast rapporterade:

- Öronmissbildningar (t.ex. att ytterörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången (mellanörat)
- Missbildningar i ansiktet såsom kluven läpp, gomspalt, mikrognati och orbital hypertelorism
- Ögonmissbildningar (t.ex. kolobom)
- Kongenital hjärtsjukdom såsom förmaks- och kammarseptumdefekter
- Missbildningar av fingrarna (t.ex. polydaktyli, syndaktyli)
- Trakeoesofageala missbildningar (t.ex. esofageal atresi)
- Missbildningar i nervsystemet såsom spina bifida
- Missbildningar på njurarna

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi
- Kongenital choroid plexus cysta
- Septum pellucidum agenesi
- Agenes i av olfaktoriska nerver

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

### Amning

Studier har visat att mykofenolatmofetil utsöndras i mjölken hos diande råttor. Det är inte känt om denna substans utsöndras i bröstmjolk hos människor. På grund av risken för att mykofenolatmofetil kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är Mykofenolatmofetil Accord kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

### Män

Begränsade kliniska data tyder inte på en ökad risk för missbildning eller missfall efter att fadern exponerats för mykofenolatmofetil.

Mykofenolsyra (MPA) är en stark teratogen. Det är inte känt om MPA finns i sädesvätska.

Beräkningar baserade på djurdata visar att den maximala mängden MPA som möjligen skulle kunna överföras till kvinnan är så liten att det är osannolikt att det har någon effekt. Mykofenolat har visats vara genotoxiskt i djurstudier vid koncentrationer som endast med liten marginal överskrider den terapeutiska exponeringen för människa så risken för genotoxiska effekter på spermier kan inte helt uteslutas.

Därför rekommenderas följande försiktighetsåtgärder: sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel under tiden den manliga patienten behandlas och i minst 90 dagar efter att mykofenolatmofetil avslutats. Fertila manliga

patienter ska göras medvetna om och diskutera de potentiella riskerna med att bli far med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mykofenolatmofetil har en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mykofenolatmofetil kan orsaka somnolens, förvirring, yrsel, skakningar och hypotension och därför bör patienter rådas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner

#### 4.8 Biverkningar

##### *Sammanfattning av biverkningsprofilen*

Uppskattningsvis har totalt 1557 patienter erhållit mykofenolatmofetil i fem kliniska prövningar för att förhindra akut avstötning av organ. Av dessa inkluderades 991 i de tre njurstudierna, 277 inkluderades i en leverstudie och 289 inkluderades i en hjärtstudie. Azatioprin var jämförelseläkemedlet som användes i lever- och hjärtstudierna samt i två av njurstudierna medan den tredje njurstudien var placebokontrollerad. I alla studiearmar fick patienterna även ciklosporin och kortikosteroider. De typer av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av mykofenolatmofetil liknar de som observerats i de kontrollerade njur-, hjärt- och levertransplantationsstudierna.

Diarré, leukopeni, sepsis och kräkningar var bland de vanligaste och/eller allvarligaste biverkningarna som associerades med administrering av mykofenolatmofetil i kombination med ciklosporin och kortikosteroider. Det finns också belegg för en ökad frekvens av vissa typer av infektioner (se avsnitt 4.4).

##### *Tabell över biverkningar*

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen är listade i tabell 1, enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) tillsammans med frekvenserna. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). På grund av de stora skillnaderna i frekvens som observerades vid vissa biverkningar över de olika transplantationsindikationerna, presenteras frekvensen separat för njur-, lever och hjärtransplanterade patienter.

**Tabell 1: Sammanfattning av biverkningar som förekommit hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil och som rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen**

<b>Biverkning (MedDRA)</b> <b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Njurtransplantat</b> <b>n = 991</b>	<b>Levertransplantat</b> <b>n = 277</b>	<b>Hjärtransplantat</b> <b>n = 289</b>
	<u>Frekvens</u>	<u>Frekvens</u>	<u>Frekvens</u>
<b>Infektioner och infestationer</b>			
Bakterieinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Svampinfektioner	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Protozoinfektioner	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Virusinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>			
Benign hudcancer	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Lymfom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Lymfoproliferativ sjukdom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Neoplasm	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hudcancer	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Anemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ren erythrocyt aplasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Benmärgssvikt	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ekkymos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Leukocytos	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Leukopeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pancytopeni	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Pseudolymfom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Acidos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hyperkolesterolemi	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hyperglykemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperkalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperlipidemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hypokalcemi	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypofosfatemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hyperurikemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Gikt	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Viktnedgång	Vanliga	Vanliga	Vanliga
<b>Psykiska störningar</b>			
Förvirringstillstånd	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Depression	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Insomnia	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Agitation	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Ångest	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Onormala tankar	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Yrsel	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertoni	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Parestesi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Somnolens	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Tremor	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kramper	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
<b>Hjärtat</b>			
Takykardi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<b>Blodkärl</b>			



Hypertension	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypotension	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lymfocele	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ventrombos	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Vasodilatation	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Bronkiektasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hosta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Utgjutning i lungsäcken	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lungfibros	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
<b>Magtarmkanalen</b>			
Utspänd buk	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Buksmärta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kolit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Minskad aptit	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspepsi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Esofagit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Rapning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Flatulens	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gastrit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Magsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gingival hyperplasi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ileus	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Munsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Stomatit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Kräkning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<b>Immunsystemet</b>			
Överkänslighet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypogammaglobulinemi	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
<b>Lever och gallvägar</b>			

Ökade alkaliska fosfataser i blodet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ökat laktatdehydrogenas i blodet	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket vanliga
Ökade leverenzymmer	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hepatit	Vanliga	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gulsot	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Akne	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Alopeci	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hudutslag	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hudhypertrofi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Artralgi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskelsvaghet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Förhöjt blodkreatinin	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjd blodurea	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hematuri	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
Nedsatt njurfunktion	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>			
Asteni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Frossa	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ödem	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Bräck	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Sjukdomskänsla	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Smärta	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Feber	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Akut inflammatoriskt syndrom associerat med <i>de novo</i> purinsynteshämmare	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Observera: 991 (2 g / 3 g mykofenolatmofetil per dag), 289 (3 g mykofenolatmofetil per dag) och 277 (2 g i.v. / 3 g oralt mykofenolatmofetil per dag) patienter behandlades i fas III studier för profylax mot avstötning vid njur-, hjärt- respektive levertransplantation.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4). Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter påvisade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

### Infektioner

Alla patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel löper en ökad risk för bakteriella infektioner, virus- och svampinfektioner (vissa med dödligt förlopp), inklusive de som orsakas av opportunistiska patogener och latent virusreakivering. Risken ökar med total immunsuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De allvarligaste infektionerna var sepsis, peritonit, meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. De vanligaste opportunistiska infektionerna hos patienter som erhållit mykofenolat (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, cytomegalovirus (CMV) viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil.

### Blodet och lymfsystemet

Cytopenier, inklusive leukopeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil och kan leda till eller bidra till att infektioner och blödningar uppkommer (se avsnitt 4.4). Agranulocytos och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil, i några fall med dödligt förlopp.

Fall av ren erythrocytplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4). Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvat Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en ”vänsterförskjutning” (”left shift”) i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får mykofenolatmofetil.

### Magtarmkanalen

De allvarligaste gastrointestinala biverkningarna var magsår och blödning vilka är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil. Sår i mun och esofagus, magsår, duodenalsår och intestinala sår som ofta kompliceras med blödning liksom blodig kräkning, blodig avföring och blödande former av gastrit och kolit rapporterades ofta i de pivotala kliniska prövningarna. De vanligaste gastrointestinala biverkningarna var dock diarré, illamående och kräkning. Endoskopisk undersökning av patienter med mykofenolatmofetilrelaterad diarré har i enstaka fall visats vara villi intestinales atrofi (se avsnitt 4.4).

### Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

### *Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden*

Fall av spontan abort har rapporterats hos patienter som exponerats för mykofenolatmofetil, framförallt under den första trimestern, se avsnitt 4.6.

### *Medfödda störningar*

Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som exponerats för Mycophenolate mofetil Teva i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

### *Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och lungfibros hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna.

### *Immunsystemet*

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel.

### *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Ödem, inklusive perifert ödem, ansiktsödem och skrotumödem, rapporterades mycket ofta i de pivotala prövningarna. Muskuloskeletal smärta såsom myalgi och smärta i nacke och rygg rapporterades också mycket ofta.

Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare har beskrivits efter marknadsintroduktionen som en paradoxal proinflammatorisk reaktion förknippad med mykofenolatmofetil och mykofenolsyra. Denna kännetecknas av feber, artralgi, artrit, muskelvärk och förhöjning av inflammatoriska markörer. Fallrapporter från litteraturen visade snabb förbättring efter utsättning av läkemedlet.

## **Särskilda populationer**

### Pediatrisk population:

Typ och frekvens av biverkningar i en klinisk prövning omfattande 92 patienter i åldrarna 2 till 18 år som givits mykofenolatmofetil 600 mg/m<sup>2</sup> peroralt två gånger dagligen liknade de som observerats hos vuxna patienter som givits 1 g mykofenolatmofetil två gånger dagligen. Emellertid var följande behandlingsrelaterade biverkningar mer frekventa hos barn, speciellt under 6 år: diarré, sepsis, leukopeni, anemi och infektion.

### Äldre patienter:

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunosuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalavirus-infektion) och möjligen utsatta för en större risk att få gastrointestinala blödningar och lungödem jämfört med yngre patienter när mykofenolatmofetil utgör del av immunsupprimerande kombinationsterapi.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall

där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil.

Det förmodas att en överdosering av mykofenolatmofetil möjligen kan resultera i en för stark suppression av immunsystemet och att känsligheten för infektioner samt benmärgssuppression ökar (se avsnitt 4.4). Om neutropeni utvecklas ska doseringen med mykofenolatmofetil avbrytas eller dosen sänkas (se avsnitt 4.4).

Hemodialys kan ej förväntas avlägsna MPA eller MPAG i kliniskt signifikanta mängder. Gallsyrebindande medel, såsom kolestyramin kan avlägsna MPA genom att minska den enterohepatiska recirkulationen av läkemedlet (se avsnitt 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel ATC-kod L04A A06.

#### Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylesteren av mykofenolsyra (MPA). MPA är en potent, selektiv, icke-kompetitiv reversibel hämmare av inosin-monofosfat-dehydrogenas och hämmar därför nysyntesen av guanosin-nukleotid utan att införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är starkt beroende av den primära syntesvägen av puriner, har MPA en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliseras mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan mykofenolatmofetils immunsupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförelse, baserat på MPA AUC, är 94 % räknat i förhållande till IV mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g två gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. MPA  $C_{max}$  minskade dock med 40 % vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan inte uppmätas i plasma efter peroral administrering.

#### Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningar i plasmakoncentrationen av MPA ca 6-12 tim efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en ca 40 %-ig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är 97% av MPA bundet till plasma-albumin.

#### Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenol-glukuroniden av MPA (MPAG). *In vivo* återomvandlas MPAG till fritt MPA via enterohepatisk recirkulation. En mindre acylglukuronid (AcMPAG) bildas också. AcMPAG är farmakologiskt aktivt och tros vara ansvarigt för vissa av MFFs biverkningar (diarré, leukopeni).

#### Eliminering

En försumbar mängd av substansen (<1 % av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden

vid oraladministrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil återfanns, varav 93 % i urin och 6 % i feces. Större delen (ca 87 %) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

Vid terapeutiska koncentrationer försvinner inte MPA och MPAG vid hemodialys. Vid höga plasmakoncentrationer av MPAG (>100 µg/ml) försvinner däremot små mängder av MPAG. Genom att interferera med enterohepatisk cirkulation av läkemedlet minskar gallsyraubindare såsom kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

MPA:s disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och "multidrug resistance-associated protein2" (MRP2) är involverade i MPA:s disposition; OATP-isoformer, MRP2 och "breast cancer resistance protein" (BCRP) är transportörer förknippade med glukuronidernas biliära utsöndring. "Multidrug resistance protein 1" (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsat till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

Under den tidiga post-transplantationsperioden (<40 dagar) var hos njur-, hjärt- och levertransplanterade patienter medelvärdena på AUC och  $C_{max}$  för MPA ungefär 30 respektive 40 % lägre jämfört med under den senare post-transplantationsperioden (3-6 månader efter transplantationen).

### Särskilda populationer

#### Nedsatt njurfunktion:

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner/grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml•min<sup>-1</sup>•1,73 m<sup>-2</sup>) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28-75 % högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var dock i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 3-6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Data för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens saknas.

#### Försenad start av renal transplantatfunktion:

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av MPA AUC<sub>(0-12 tim)</sub> som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan MPAG AUC<sub>(0-12 tim)</sub> var 2-3 gånger högre i den förstnämnda gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av mykofenolatmofetil verkar inte vara nödvändig.

#### Nedsatt leverfunktion:

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades inte MPA-glukuronideringsförmågan nämnvärt av parenkymal leversjukdom. Leversjukdomens effekt på denna process beror förmodligen på själva sjukdomstillståndet. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallcirros, kan emellertid ge en annan effekt.

#### Pediatrik population:

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos 49 pediatrika patienter som efter njurtransplantation (ålder 2 till 18 år) givits 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolatmofetil peroralt två gånger dagligen. Denna dos åstadkom MPA AUC-värden som överensstämde med de som setts hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit mykofenolatmofetil i doser om 1 g två gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden. MPA AUC-värdena i de olika åldersgrupperna var desamma i den tidiga och senare perioden efter transplantationen.

### Äldre:

På äldre patienter ( $\geq 65$  år) har farmakokinetiken hos mykofenolatmofetil inte blivit formellt utvärderad. Farmakokinetiken för mykofenolatmofetil och dess metaboliter har inte visat sig förändras hos äldre patienter ( $\geq 65$  år) jämfört med yngre transplanterade patienter.

### Patienter som tar orala preventivmedel:

En studie på samtidig behandling med mykofenolatmofetil (1 g två gånger dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg till 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg till 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av mykofenolatmofetil på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.5).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i carcinogenicitetsstudier på djur gav en 2-3 gånger högre systemexponering (AUC eller  $C_{max}$ ) jämfört med den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3-2 gånger högre systemexponering (AUC eller  $C_{max}$ ) jämfört med den hos hjärttransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (3 g/dygn).

Två genotoxiska tester (*in vitro* muslymfomtest och *in vivo* mikrokärntest med benmärg från mus) visade att mykofenolatmofetil möjligen kan orsaka kromosom-aberrationer. Dessa effekter kan vara relaterade till den farmakodynamiska verkningsmekanismen, dvs hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro* test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

Mykofenolatmofetil påverkade inte fertiliteten hos hanråttor efter perorala doser upp till 20 20  $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ . Systemexponeringen vid denna dos var 2-3 gånger högre än den kliniska exponeringen hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3-2 gånger högre jämfört med den kliniska exponeringen hos hjärttransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). Perorala doser på 4,5 mg/kg/dygn orsakade, i en annan fertilitets- och reproduktions-undersökning på hanråttor, missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocefalus) hos första generationen avkomma utan att vara toxisk för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad dos (2 g/dygn) och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen hos hjärttransplanterade patienter vid rekommenderad dos (3 g/dygn). Inga tydliga effekter på fertilitets- eller reproduktionsparametrar kunde konstateras hos mödrarna eller i nästa generation.

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6  $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$  för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocefalus) och vid 90  $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$  för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bräck i diafragma och navel) utan att substansen var toxisk för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) hos njurtransplanterade patienter och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (3 g/dygn) hos hjärttransplanterade patienter (se avsnitt 4.6).

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råttor, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid

systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos. Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil förefaller stämma väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet, och som nu utgör underlag för säkerhetsdata av större relevans för patientpopulationen (se avsnitt 4.8).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kapselinnehåll:

Cellulosamikrokristallin

Hydroxipropylcellulosa

Povidon K-90

KroskarmellosnatriumTalk

Magnesiumstearat

Kapselhölje:

Gelatin

Natriumlaurilsulfat

Indigokarmin (E 132)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Svart märkbläck innehåller:

Shellac

Svart järnoxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C. Förvara blisterkartorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Mykofenolatmofetil Accord 250 mg kapslar är förpackade i PVC/PVdC-aluminiumblister.

1 förpackning innehåller 100 kapslar (blisterkartor på 10 kapslar).

1 förpackning innehåller 300 kapslar (blisterkartor på 10 kapslar).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.



**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

24747

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 14.2.2011

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12.08.2022