

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycophenolate mofetil Hexal 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Laventelinsininen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera tabletti, jonka kummallakaan puolella ei ole merkintöjä, pituus noin 18,0 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Mycophenolate mofetil Hexal on indisoitu akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on suoritettu allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto. Mycophenolate mofetil Hexal tulee antaa yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Mycophenolate mofetil Hexal -hoito tulisi aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

#### Annostus

*Käyttö munuaisensiirron yhteydessä*

Aikuiset

Mycophenolate mofetil Hexalin anto suun kautta tulisi aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositusannostus munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa päivässä (2 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat: 2–18-vuotiaat

Mykofenolaattimofetiilin suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g). Mycophenolate mofetil Hexal -tabletteja tulisi määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m<sup>2</sup> annoksella 1 g kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä enemmän kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, kuten reaktion vaikeusasteen.

Pediatriset potilaat: < 2 vuotta

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Riittämättömien tietojen perusteella ei voida tehdä annossuosituksia ja siksi käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella.

#### *Käyttö sydämensiirron yhteydessä*

##### *Aikuiset*

Mycophenolate mofetil Hexalin anto suun kautta tulisi aloittaa viiden päivän kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannostus sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

##### *Pediatriset potilaat*

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu sydämensiirto.

#### *Käyttö maksansiirron yhteydessä*

##### *Aikuiset*

Laskimonsisäisesti annettavaa Mycophenolate mofetil Hexalia tulisi antaa neljänä ensimmäisenä päivänä maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava Mycophenolate mofetil Hexalia aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus maksansiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

##### *Pediatriset potilaat*

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu maksansiirto.

#### *Erityispotilasryhmät*

##### *Vanhukset*

Suositusannostus vanhuksille on 1 g kaksi kertaa päivässä munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa päivässä sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vakavassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Mycophenolate mofetil Hexalin annostus munuaisensiirtopotilailla ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa päivässä lukuun ottamatta leikkausta seuraavia päiviä. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirrännäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilasta, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

##### *Vaikea maksan vajaatoiminta*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilalla, joilla on vakava maksaparenkymisairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilasta, jotka kärsivät vakavasta maksaparenkymisairaudesta.

##### *Käyttö hylkimisen aikana*

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirrännäisen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen; annosta ei jouduta pienentämään eikä Mycophenolate mofetil Hexal -hoitoa keskeyttämään. Mycophenolate mofetil Hexal -annoksen säätäminen ei ole tarpeen sydänsiirrännäisen hylkimisreaktion yhteydessä. Maksasiirrännäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

##### *Pediatriset potilaat*

Pediatristen elinsiirtopotilaiden ensimmäisen tai hoitoon reagoimattoman hylkimisreaktion hoidosta ei

ole tietoja saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

*Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa.*

Mykofenolaattimofetiiliin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten Mycophenolate mofetil Hexal -tabletteja ei saa murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Mycophenolate mofetil Hexalia ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Mycophenolate mofetil Hexalin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).
- Mycophenolate mofetil Hexalia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).
- Mycophenolate mofetil Hexal -hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).
- Mycophenolate mofetil Hexalia saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).
- Mycophenolate mofetil Hexalia ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6)

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

#### Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.8). Riski liittyyneen pikemminkin immunosuppression intensiteettiin ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpäriskin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatetuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuojausvälineen avulla.

#### 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 infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttamaa maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyyteihin, joten COVID-19:n vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektoita, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat Mycophenolate mofetil Hexal-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. Mycophenolate mofetil Hexal -valmisteen vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos Mycophenolate mofetil Hexal -hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu toistuvia infektoita, potilaan seerumin immunoglobuliinipitoisuus pitää määrittää. Jos kliinisesti merkityksellinen hypogammaglobulinemia jatkuu pitkään, on harkittava tarkoituksenmukaisia kliinisiä toimenpiteitä, ottaen huomioon, että mykofenolihapolla on voimakas sytostaattinen vaikutus T- ja B-lymfosyytteihin.

Mycophenolate mofetil Hexal -valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. Mycophenolate mofetil Hexal -hoidon vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen johti joissakin tällaisissa tapauksissa hengitystieoireiden lievenemiseen. Keuhkoputkien laajentuman riski saattaa liittyä hypogammaglobulinemiaan tai olla suora vaikutus keuhkoihin. Yksittäisiä tapauksia on raportoitu myös interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaan kliinistä tutkimusta suositellaan, jos hänelle kehittyy pitkittyviä keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta.

#### Veri ja immuunijärjestelmä

Mycophenolate mofetil Hexal -hoitoa saavia potilaita tulisi tarkkailla neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse Mycophenolate mofetil Hexaliin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen.

Täydellinen verenkuvasta tulisi ottaa viikoittain Mycophenolate mofetil Hexal -hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana, joka toinen viikko toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen hoitovuoden ajan. Neutropenian ilmetessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle  $1,3 \times 10^3$ /mikrol) saattaa olla aiheellista keskeyttää Mycophenolate mofetil Hexal -hoito.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet Mycophenolate mofetil Hexalia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiliin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun Mycophenolate mofetil Hexal -annosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajilla Mycophenolate mofetil Hexal -hoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

Mycophenolate mofetil Hexal -hoitoa saavia potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infekto-oireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuytimen vajaatoimintaan viittaavasta oireesta.

Potilaille tulee kertoa, että Mycophenolate mofetil Hexal -hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia, ja eläviä heikennettyjä rokotteita tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkäreiden pitäisi ottaa huomioon kansalliset influenssarokotussuosituksukset.

#### Maha-suolikanava

Mycophenolate mofetil Hexalin käytön yhteydessä on havaittu ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutusten lisääntymistä. Harvoin on esiintynyt ruoansulatuskanavan haavaumia, verenvuotoa tai perforaatiota. Mycophenolate mofetil Hexalia tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuskanavan sairaus.

Mycophenolate mofetil Hexal on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi siksi vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyliitransferaasin (HGPRT) puute, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymissä.

#### Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immuunisuppressiivisia 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 Mycophenolate mofetil Hexalin 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.

Mycophenolate mofetil Hexalin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska niiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Mykofenolaattimofetiilin ja sirolimuusin yhdistelmähoidon riski-hyötysuhdetta 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 (esiintyvyys 45–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyys 23–27 %). Siksi Mycophenolate mofetil Hexal on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteen 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 Mycophenolate mofetil Hexal-hoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkäriin 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 Hexal-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 ehkäisymenetelmistä.

#### 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 vuorokauteen mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

#### **Mycophenolatmofetil Hexal sisältää natriumia.**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

#### Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, on asikloviirin pitoisuuden havaittu nousevan plasmassa korkeammalle kuin asikloviirilla yksin käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenolisen glukuronidin farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (kasvua 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Sekä mykofenolihapon glukuronidin että asikloviirin pitoisuudet kohoavat plasmassa munuaisten vajaatoiminnassa. Munuaistiehyissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen prodrugien esim. valasikloviirin erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

#### Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI)

Mykofenolihapon vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja alumiiniumhydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin mykofenolaattimofetiilipotilaita, jotka olivat käyttäneet tai eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteiden hylkimis- ja menettämisenopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Tiedot tukivat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin. Kun mykofenolaattimofetiilia annettiin yhdessä magnesium- ja alumiiniumhydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin jos mykofenolaattimofetiilia annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

#### Enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit)

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska ne saattavat heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

#### Kolestyramiini

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvoissa on havaittu 40 %:n alenemista terveillä vapaaehtoisilla, joille aikaisemmin oli annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa päivässä neljän päivän ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). Mykofenolaattimofetiilia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska se saattaa heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

#### Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan. Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiinihoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan 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 beetaglukuronidaasia 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 mykofenolaattiannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seurantaa on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

#### Norfloksasiini ja metronidatsoli

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

#### Trimetopriimi/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 proliferaattoriaktiivoidun 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

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritetun kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaattimofetiiliin (ks. kohta 4.2) sekä gansikloviirin farmakokinetiikkaan, on oletettavissa näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu erittymisestä munuaistiehyissä) johtavan mykofenolihapon glukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden nousuun. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetikassa ei ole odotettavissa eikä mykofenolaattimofetiiliin annosta ole tarpeen säätää. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille annetaan mykofenolaattimofetiiliä sekä gansikloviiria tai sen prodrugeja esim. valgansikloviiria samanaikaisesti, tulisi huomioida gansikloviirin annossuositukset ja potilaita seurata tarkoin.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

#### Rifampisiini

Potilaiden, jotka eivät käyttäneet myöskään siklosporiinia, mykofenolaattimofetiiliin ja rifampisiinin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon pitoisuutta (AUC<sub>0-12h</sub>) 18–70 %:lla. Annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti mykofenolihapon pitoisuutta tulee tarkkailla ja säätää mykofenolaattimofetiiliannoksia tarpeen mukaan kliinisen tehon säilyttämiseksi.

#### Sevelameeri

Mykofenolaattimofetiiliin ja sevelameerin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon C<sub>max</sub>-arvoa 30 % ja AUC<sub>0-12h</sub>-arvoa 25 % ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hyljintä). Mykofenolaattimofetiili suositellaan kuitenkin annettavaksi vähintään tuntia ennen tai kolme tuntia sevelameerin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voidaan minimoida. Tutkimustietoa mykofenolaattimofetiiliin käytöstä muiden fosfaattinsitojen kuin sevelameerin kanssa ei ole.

#### Takrolimuusi

Maksansiirtopotilailla, joille oli aloitettu mykofenolaattimofetiili ja takrolimuusi, takrolimuusin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolihapon (mykofenolaattimofetiiliin aktiivinen metaboliitti) AUC- ja C<sub>max</sub>-arvoihin. Sitä vastoin annettaessa useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kahdesti vuorokaudessa) takrolimuusia käyttäville maksansiirtopotilaille havaittiin takrolimuusin AUC:n nousevan noin 20 %. Munuaisensiirtopotilailla mykofenolaattimofetiili ei muuttanut takrolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).

#### Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei pitäisi antaa potilaille, joilla on heikentynyt vastustuskyky. Vasta-ainemuodostus muille rokotteille saattaa olla heikentynyt (ks. myös 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 Hexal -hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen. 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 raskaustestitulostulos (ks. kohta 4.3).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on hoidon alussa kerrottava tavanomaista suuremmasta keskenmenojen ja synnyntäisten 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 kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnyntäisten 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).

Synnyntäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana mykofenolaattimofetiilille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorvassa)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnyntäinen 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
- *septumpellucidumin* synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

#### Imetys

Imettävällä rotilla mykofenolaattimofetiilin on osoitettu erittyvän maitoon. Vastaavat tiedot ihmisistä puuttuvat. Mykofenolaattimofetiilin voidaan olettaa aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia imeväisiin. Siksi mykofenolaattimofetiili 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.

Mykofenolihappona on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihappona siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihappona, 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.

#### Hedelmällisyys

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg päivässä. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2–3-kertainen verrattuna munuaisensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja vastaavasti 1,3–2-kertainen sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin suun kautta annettu 4,5 mg:n/kg vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia, vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä sydämensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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*

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli ( $\leq 52,6$  %), leukopenia ( $\leq 45,8$  %), bakteeri-infektio ( $\leq 39,9$  %) ja oksentelu ( $\leq 39,1$  %). Myös tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

### *Haittavaikutustaulukko*

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset luetaan taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyyden luokka 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 sydänsiirteiden saaneilla potilailla mainitaan erikseen.

Tauluko 1

<b>Haittavaikutus (MedDRA)</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämesiirto</b>
<b>Elinjärjestelmä</b>	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Infektiot</b>			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			
Hyvänlaatuisen ihokasvaimen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosityöpä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
<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 ravitseminen</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>Ruoansulatus elimistö</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 kudokset</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
Lhasheikkous	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

### *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 sieni-infektioiden (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 infektiota 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, jota havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiilia, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

### *Veri ja imukudos*

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombosytopenia ja pansytopenia, ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Niistä saattaa aiheutua infektioita ja verenvuotoja tai ne saattavat osaltaan edistää näiden ilmaantumista (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosia ja neutropeniaa on raportoitu; sen vuoksi mykofenolaattimofetiilia käyttäviä potilaita tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Yksittäisiä raporteja on saatu aplastisen anemian ja luuytimen vajaatoiminnan esiintymisestä mykofenolaattimofetiilillä hoidetuilla potilailla. Näistä tapauksista muutama johti 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-Huet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentyntä 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 mykofenolaattimofetiilin 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 mykofenolaattimofetiiliin liittyvää ripulia, endoskopia tutkimus 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 mykofenolaattimofetiilihoitoa 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 tapauselostukset osoittivat, että paraneminen on nopeaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2–18-vuotiaita, annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Haittavaikutustyytit ja niiden frekvenssit olivat yleensä samanlaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g mykofenolaattimofetiilia kaksi kertaa päivässä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektioita esiintyi yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla.

#### *Vanhuksset*

Vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) saattaa olla lisääntynyt immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski. Vanhuksille, jotka saavat mykofenolaattimofetiilia osana immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektioita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Mykofenolaattimofetiilin yliannostukseen liittyvät raportit ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta. Monissa näistä tapauksista ei ole raportoitu haittatapahtumia. Yliannostustapauksissa raportoidut haittatapahtumat kuuluvat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin piiriin.

Mykofenolihapon yliannostus voi mahdollisesti johtaa immuunijärjestelmän liian voimakkaaseen suppressioon ja lisätä alttiutta infektioille sekä luuytimen suppressiolle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyä neutropenia, mykofenolaattimofetiilin antaminen on keskeytettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.4).



Hemodialyysin ei oleteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen glukuronidia. Sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini) voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

#### Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on tehokas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiininukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyyliin.

T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinien *de novo* -synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.

Mykofenolihappo estää IMPDH:ta ja siitä aiheutuvaa lymfosyyttien puutosta, mutta se vaikuttaa myös solujen tarkastuspisteisiin, jotka vastaavat lymfosyyttien metabolisesta ohjelmoinnista. Ihmisen CD4+ T soluja käyttämällä on osoitettu, että mykofenolihappo siirtää lymfosyyteissä transkriptioiminnot proliferatiivisesta tilasta metabolian kannalta oleellisiin kataboliaprosesseihin ja eloonjääntiin. Tästä aiheutuu T-soluille anerginen tila, jossa solut eivät enää vastaa niiden spesifiseen antigeeniin.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti.

Mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi ennen systeemikiertoon imeytymistä. Mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivinen vaikutus on riippuvainen mykofenolihappopitoisuudesta. Tämä on todistettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyväksikäytettävyys on keskimäärin 94 % iv-annokseen verrattuna. Arvo perustuu mykofenolihapon AUC-määrittäisiin. Ruoan vaikutusta mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen on tutkittu munuaisensiirtopotilailla, joilla annostus oli 1,5 g kaksi kertaa päivässä. Ruoan ei havaittu vaikuttavan imeytyvään kokonaismäärään (mykofenolihapon AUC-arvo), mutta huippupitoisuudessa (mykofenolihapon  $C_{max}$ -arvo) havaittiin 40 %:n pieneminen. Suun kautta annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

#### Jakautuminen

Enterohepaattinen kiertokulku johtaa mykofenolihapon pitoisuuksien sekundääriseen kasvuun plasmassa noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Enterohepaattisen kiertokulun suuri merkitys on osoitettu kolestyramiinilla, joka samanaikaisesti annettuna laskee mykofenolihapon AUC-arvoa 40 %:lla. Kolestyramiinin käytetty annos oli 4 g kolme kertaa päivässä. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

Varhaisessa, siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (< 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli noin 30 % pienempi ja  $C_{max}$  noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3–6 kuukautta) siirtoleikkauksen jälkeen.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Vain mitätön määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilistä määritettiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti leimatulla mykofenolaattimofetiilillä ja ne osoittavat, että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialyysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat yli 100 mikrog/ml. Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa 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.

Enterohepaattinen uudelleenkierto häiritsee mykofenolihapon jakautumisparametrien tarkkaa määrittystä; vain laskennalliset arvot voidaan ilmoittaa. Likimääräiset puhdistuma-arvot ovat terveillä vapaaehtoisilla 10,6 l/h ja autoimmuunisairautta sairastavilla potilailla 8,27 l/h, ja puoliintumisajan havaittiin olleen 17 h. Elinsiirtopotilailla keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat suuremmat (vaihteluväli 11,9–34,9 l/h) ja puoliintumisajan keskimääräiset arvot olivat lyhyemmät (5–11 h); erot munuaisen-, maksan- ja sydämensiirtopotilaiden välillä olivat pienet. Nämä eliminaation parametrit vaihtelevat yksittäisillä potilailla muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä annettavan samanaikaisen hoidon, elinsiirron jälkeen kuluneen ajan, plasman albumiinipitoisuuden ja munuaisten toiminnan perusteella. Nämä tekijät selittävät, miksi Mycophenolate mofetil Hexal-valmisteen ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on havaittu pienentynyt altistus (ks. kohta 4.5) ja miksi pitoisuus plasmassa usein suurenee ajan mittaan verrattuna heti elinsiirron jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin.

### Erityispotilasryhmät

#### *Munuaisen vajaatoiminta*

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta, ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu.

Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

#### *Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta*

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästymistä ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman MPA:n vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Mykofenolaattimofetiilin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksaparemmisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon alkoholimaksakirroosipotilailla. Vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse kyseessä olevasta maksataudista. Vaikutus voi kuitenkin olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokineettisiä parametrejä on tutkittu 49 (jältään 2–18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa päivässä ennen ja jälkeen munuaisensiirron. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samanlaisia kaikissa ikäryhmissä ennen ja jälkeen munuaisensiirron.

#### *Vanhuks*

Mykofenolaattimofetiilin ja sen metaboliittien farmakokinetiikan ei todettu muuttuneen vanhuksilla (≥ 65-vuotiailla) nuorempiin elinsiirtopotilaisiin verrattuna.

#### *Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat*

Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirännäistä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressantteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,15 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg). Tutkimuksella osoitettiin, ettei mykofenolaattimofetiilillä ole merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Mykofenolaattimofetiili ei myöskään vaikuta LH:n, FSH:n eikä progesteronin seerumpitoisuuksiin. Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetikkaan (ks. myös kohta 4.5).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Mykofenolaattimofetiili ei ole koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä.

Genotoksisuuskokeet (*in vitro* hiiren lymfoomakoe ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattimofetiilin aiheuttavan rakenteellisia kromosomimuutoksia (= aberratioita). Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta..

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg ja kaneilla 90 mg/kg. Epämuodostumat ilmenivät rotilla mm. silmien ja alaleuan synnynnäisenä puuttumisena sekä vesipäätapauksina ja kaneilla kardiovaskulaarisina ja renaalisina poikkeavuuksina, kuten sydämen sijaintina rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijaintina sekä pallea- ja napatyränä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli melkein puolet kliinisestä altistuksesta tai alle sen terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna sydämensiirtopotilailla terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n päivittäisellä annostuksella munuaisensiirtopotilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositusannostuksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus sama tai korkeampi kuin kliininen altistus) ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia, dehydraatioon liittyviä vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin toksisuus noudattanee eläimillä samanlaista profiilia kuin ihmisellä kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutusprofiili, joka näin ollen antaa ko. potilasryhmää hyvin kuvaavaa haittavaikutustietoa (ks. kohta 4.8).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Povidoni (E1201)

Talkki (E553B)

Magnesiumstearaatti (E470B)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

*Tabletin päällyste:*

Hypromelloosi (E464)

Hydroksiopropyyllise lluloosa (E463)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli (E1521)

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko**

PVC/PE/PVdC/Alu-läpipainopakkaus  
Pakkausko: 50 kalvopäällysteistä tablettia.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Hexal A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

40928

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.05.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mycophenolate mofetil Hexal 500 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Lavendelfärgad, filmdragerad bikonvex tablett som är slät på båda sidorna, storlek cirka 18,0 mm lång.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Mycophenolate mofetil Hexal är indicerat för profylax mot akut transplantatavstötning efter njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Mycophenolate mofetil Hexal bör ske under ledning av läkare med erfarenhet av transplantationsmedicin.

#### Dosering

##### *Njurtransplantation*

##### Vuxna

Den orala dosen mykofenolatmofetil bör initieras inom 72 timmar efter njurtransplantation. Normaldosering vid njurtransplantation är 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

##### Pediatrik population från 2 år till 18 år

Den rekommenderade dosen av mykofenolatmofetil är 600 mg/m<sup>2</sup> givet peroralt 2 gånger dagligen (maximalt 2 g/dygn). Mykofenolatmofetil tabletter bör endast förskrivas till patienter med en kroppsytta på minst 1,5 m<sup>2</sup>, i en dos av 1 g 2 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.

##### Pediatrik 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 hjärttransplantation. Normaldosering vid hjärttransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

#### Pediatrik population

Data saknas för hjärttransplanterade barn.

### *Levertransplantation*

#### Vuxna

Intravenöst (i.v.) mykofenolatmofetil bör administreras intravenöst under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt mykofenolatmofetil så snart det kan tolereras. Normal oral dosering vid levertransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

#### Pediatrik population

Data saknas för levertransplanterade barn.

### *Särskilda patientgrupper*

#### Äldre

Normaldos för äldre patienter är 1 g 2 gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g 2 gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

### *Nedsatt njurfunktion*

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) skall mykofenolatmofetil doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör 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 kroniskt 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 Mycophenolate mofetil Hexal-behandlingen behövs ej. Det finns ingen grund att justera dosen av Mycophenolate mofetil Hexal 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.

### Administreringsätt

Oral användning.

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

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör Mycophenolate mofetil Hexal tabletterna inte krossas.

### **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 ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- Mykofenolatmofetil-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Mykofenolatmofetil 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, inklusive 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, inklusive mykofenolatmofetil, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (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 förvärrad 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 finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från mykofenolatmofetil till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att IgG-värdena i serum återgick till normala nivåer. Immunoglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med mykofenolatmofetil och som



utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från mykofenolatmofetil till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att de respiratoriska symtomen förbättrades. Risken för bronkiektasi kan kopplas samman med hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det finns även isolerade rapporter av interstitiell lungsjukdom och lungfibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

### 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 mykofenolatmofetil-behandlingen.

Fall av ren erythrocytplasi (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 om mykofenolatmofetil-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplantat 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. Mykofenolatmofetil bör administreras med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig gastrointestinal sjukdom.

Mykofenolatmofetil är en IMPDH (inosinmonofosfatdehydrogenas) hämmare. Därför bör läkemedlet 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 (mykofenolsyra), 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 MPAs enterohepatiska kretslopp (t.ex.

kolestyramin, antibiotika) bör användas med försiktighet på grund av risken för att både plasmanivåerna och effekten av mykofenolatmofetil minskar (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 immunsuppression hos patienter med hög immunologisk risk (t.ex. 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 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 till 49%) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23 till 27%) har rapporterats efter exponering för mykofenolatmofetil 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 mykofenolat 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 mykofenolatmofetil-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 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 mykofenolat upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under 90 dagar efter det att behandlingen med mykofenolat upphört.

## **Mycophenolate mofetil Hexal innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **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 deras prodrugs t.ex. valaciklovir, 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.

#### Läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation (t.ex. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

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

#### Kolestyramin

Efter administrering av en engångsdos på 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 iakttas under samtidig behandling på grund av risken för en minskad effekt av mykofenolatmofetil.

#### Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkas ej av mykofenolatmofetil. Om däremot CsA-behandling avbryts vid samtidig behandling med mykofenolatmofetil, bör en 30%-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPAs enterohepatiska recirkulation, 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 inlett. 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 glukuronidering (t ex isavukonazol, telmisartan)

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

#### Isavukonazol

En ökning av MPA-exponeringen ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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 MPAs eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma) uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för uridindifosfat glukuronyltransferasiform 1A9 (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 iv 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 deras prodrugs t.ex. valganciklovir, skall dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna bör följas noga.

#### Orala preventivmedel

Farmakodynamiken och farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte till en kliniskt relevant grad 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 mykofenolatmofetildosen 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  $AUC_{0-12 \text{ tim}}$  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  $C_{\max}$  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 2 gånger/dygn) 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).

### Pediatrisk 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 Mycophenolate mofetil Hexal-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 (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnliga patienter 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 graviditetstest från serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml för att utesluta att ett foster 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 rådas 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 litteraturrapporter 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 rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditet. 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 bröstmjölk hos människor. På grund av risken för att mykofenolatmofetil kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är mykofenolatmofetil kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

#### Män

De begränsade kliniska data som finns tillgängliga 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 med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal om de potentiella riskerna med att bli far.

#### Fertilitet

Mykofenolatmofetil hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid orala doser upp till 20 mg/kg/dag. Systemexponeringen vid denna dos representerar 2 – 3 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag hos njurtransplanterade patienter och 1,3 – 2 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 3 g/dag hos hjärtransplanterade patienter. I en fertilitets- och reproduktionsstudie på honråttor orsakade orala doser på 4,5 mg/kg/dag missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) hos första generationen avkomma i frånvaro av maternell toxicitet. Systemexponeringen vid denna dos var cirka 0,5 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag till njurtransplanterade patienter och cirka 0,3 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen på 3 g/dag till hjärtransplanterade patienter. Inga effekter på fertilitet eller reproduktiva parametrar var uppenbara hos mödrarna eller i nästa generation.

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

Mykofenolatmofetil har 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 Diarré (upp till 52,6%), leukopeni (upp till 45,8%), bakterieinfektioner (upp till 39,9%) och kräkningar (upp till 39,1%) var bland de vanligaste och/eller allvarligaste biverkningarna som associerades med administrering av mykofenolatmofetil i kombination med ciklosporin och kortikosteroider. Det finns också belägg 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) 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 Biverkningar**

Biverkning (MedDRA)	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärtransplantat
Klassificering av organsystem			
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
<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 erythrocytaplasi	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>Psyksiska 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 symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>			
Asteni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Frossa	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ödem	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Bråck	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 de novo purinsynteshämmare	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

## 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 mykofenolatmofetil (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, 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 erythrocytaplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Hüet 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 mykofenolatmofetil-relaterad 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 mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

#### *Andningsvägar, bröstorg 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. Dessa 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, på 92 patienter i åldrarna 2 till 18 år som givits mykofenolatmofetil 600 mg/m<sup>2</sup> peroralt 2 gånger dagligen liknade de som observerats hos vuxna patienter som givits 1 g mykofenolatmofetil 2 gånger dagligen. Emellertid var följande behandlingsrelaterade biverkningar mer frekventa hos pediatriska patienter, speciellt hos barn under 6 år: diarré, sepsis, leukopeni, anemi och infektion.

##### *Äldre*

Äldre patienter (≥ 65 år) löper i allmänhet en större risk att få biverkningar av immunsuppressiv behandling. Äldre patienter kan vara mer infektionsbenägna (inkluderande vävnadsinvasiv cytomegalusvirus-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 till:

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: L04AA06.

#### Verkningsmekanism

Mykofenolatmofetil är 2-morfolinoetylestern av MPA. MPA är en 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.

I tillägg till dess hämning av IMPDH och den resulterande förlusten av lymfocyter påverkar MPA också cellulära "checkpoints" som är ansvariga för den metabola programmeringen av lymfocyter. Det har visats, med användande av humana CD4+ T-celler, att MPA skiftar transkriptionella aktiviteter i lymfocyter från ett proliferativt tillstånd till katabola processer som är relevanta för metabolism och överlevnad och som leder till ett anergiskt tillstånd av T-celler varigenom cellerna blir okänsliga mot dess specifika antigen.

### 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 tillförel, baserat på MPA AUC, är 94% räknat i förhållande till intravenös mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA-AUC) av mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g 2 gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. Maximal plasmakoncentration av MPA minskade dock med 40% vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan överhuvudtaget inte uppmätas i plasma efter peroral administrering.

### Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära öknningar 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. Under den tidiga post-transplantationsperioden (< 40 dagar efter transplantationen) 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).

### Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyl-transferas (isoform UGT1A9) till den inaktiva fenolglukuronid 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 ansvarig för vissa av MMFs biverkningar (diarré, leukopeni).

### Eliminering

En försumbar mängd av substansen (< 1% av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oral administrering 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 recirkulation av läkemedlet minskar gallsyrabindare såsom kolestyramin AUC för MPA (se avsnitt 4.9).

MPAs disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och "multidrug resistance-associated protein 2" (MRP2) är involverade i MPAs 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 begränsad till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

Enterohepatisk recirkulation stör korrekt bestämning av MPAs dispositionsparametrar, endast skenbara värden kan indikeras. Hos friska frivilliga och patienter med autoimmuna sjukdomar observerades ungefärliga värden för clearance på 10,6 l/tim respektive 8,27 l/tim och värden för halveringstid på 17 timmar observerades. Hos transplanterade patienter var medelvärden för clearance högre (intervall 11,9-34,9 l/tim) och medelvärden för halveringstid var kortare (5-11 timmar) med liten skillnad mellan njur-, lever- eller hjärttransplanterade patienter. Hos individuella patienter varierade dessa elimineringsparametrar baserat på typ av samtidig behandling med andra immunsuppressiva medel, tid efter transplantation, koncentration av plasmaalbumin och njurfunktion. Dessa faktorer förklarar varför minskad exponering ses när mykofenolatmofetil administreras tillsammans med ciklosporin (se avsnitt 4.5) och varför plasmakoncentrationerna tenderar att öka över tid jämfört med vad som observeras direkt efter transplantationen.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner / grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/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 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  $AUC_{0-12\text{tim}}$  för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan  $AUC_{0-12\text{tim}}$  för MPAG var 2–3 gånger högre i den förra 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 var MPA-glukuroniderings-processen i levern relativt opåverkad av parenkymal leversjukdom. Effekterna av leversjukdom på dessa processer beror troligen på den särskilda sjukdomen. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär biliär cirros, kan ge en annan effekt.

#### *Pediatrisk population*

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

#### *Äldre*

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 2 gånger dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg och 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg och 0,20 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 LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte i en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 4.5).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I experimentella modeller har mykofenolatmofetil inte visat tumörframkallande effekter. Den högsta dos som testades i karcinogenitetsstudier på djur gav en 2 – 3 gånger högre systemexponering (AUC eller  $C_{\text{max}}$ ) jämfört med den hos njurtransplanterade patienter behandlade med rekommenderad dos (2 g/dygn) och 1,3 – 2 gånger högre systemexponering (AUC eller  $C_{\text{max}}$ ) 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 det farmakodynamiska verkningssättet, såsom hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. Andra *in vitro*-test för detektion av genetiska skador visade inte på någon genotoxisk aktivitet.

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bräck i diafragma och navel) utan att ämnet var toxiskt 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 (2 g/dygn). 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 stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 4.8).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa (E460)  
Povidon (E1201)  
Talk (E553B)  
Magnesiumstearat (E470B)  
Kroskarmellosnatrium (E468)

#### *Filmdragering:*

Hypromellos (E464)  
Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol (E1521)  
Svart järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år



#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PE/PVdC/Alu-blister

Förpackningsstorlekar: 50 filmdragerade tabletter.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Hexal A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40928

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

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.05.2023