

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myclausen 500 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Hvide, runde, filmovertrukne tabletter.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Myclausen er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte- eller levertransplantater.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

Dosering

Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation

Voksne

Behandling bør påbegyndes inden for 72 timer efter transplantation. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (daglig dosis: 2 g).

Pædiatrisk population 2-18 år

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil er 600 mg/m² oralt to gange daglig (højest 2 g daglig). Tabletterne må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade på mindst 1,5 m², i en dosis på 1 g to gange daglig (daglig dosis: 2 g). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningernes sværhedsgrad.

Pædiatrisk population < 2 år

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og effekt. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommandationer, og det anbefales derfor ikke at anvende Myclausen til denne aldersgruppe.

Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation

Voksne

Behandling bør påbegyndes inden for 5 dage efter transplantation. Den anbefalede dosis til hjertetransplanterede patienter er 1,5 g administreret to gange daglig (daglig dosis: 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen tilgængelige data vedrørende hjertetransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse i forbindelse med levertransplantation

Voksne

Mycophenolatmofetil skal gives intravenøst (i.v.) i de 4 første dage efter en levertransplantation, og herefter skal oral administration af Myclausen påbegyndes, så snart det tåles. Den anbefalede orale Myclausen dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (daglig dosis: 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen tilgængelige data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse hos særlige populationer

Ældre

Den anbefalede dosering på 1 g administreret to gange daglig til nyretransplanterede patienter og 1,5 g administreret to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

Nedsat nyrefunktion

Hos nyretransplanterede patienter med svær kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtration < 25 ml/min/1,73 m²), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, bør doser på mere end 1 g administreret to gange daglig undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2).

Der findes ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion *Svært nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkym lidelse. Der findes ingen tilgængelige data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkym sygdom.

Behandling under afstødningsepisoder

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPA's farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af Myclausen er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af Myclausen dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende behandling af førstegangs- eller recidiverende afstødning hos pædiatriske transplanterede patienter.

Administration

Oral administration.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Da mycophenolatmofetil har udvist fosterbeskadigende virkning hos rotter og kaniner, må tabletterne ikke knuses.

4.3 Kontraindikationer

- Myclausen må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for Myclausen (se pkt. 4.8).
- Myclausen må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).

- Myclausen-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
- Myclausen må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
- Myclausen må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neoplasmer

Patienter, der får immunosuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer Myclausen, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunosuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunosuppressiva herunder Myclausen, er i øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), fatale infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner omfatter latent viral reaktivering, såsom hepatitis B eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavirus (BK-virus associeret med nefropati og JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde med hepatitis skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C har været rapporteret hos smittebærende patienter, der har været behandlet med immunosuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunosuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller fatale sygdomme. Lægen bør tage dette i betragtning i differentialdiagnosen hos immunosupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået Mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når Mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunosuppressiva. Patienter i behandling med Mycophenolatmofetil, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået Mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når Mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunosuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

Blod og immunsystem

Patienter, der får Myclausen, bør monitoreres for neutropeni, som kan relateres til Myclausen, samtidig medicin, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter på Myclausen bør have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge den første måned, to gange om måneden den anden og tredje behandlingsmåned og derefter en gang om måneden igennem det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilcyttal $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), skal behandlingen med Myclausen måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af pure red cell aplasia (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af Myclausen behandling. Ændringer i behandlingen med Myclausen må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får Myclausen, skal have besked om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrækninger, blødning eller andre manifestationer af knoglemarvssvigt.

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

Mave-tarmkanalen

Mycophenolatmofetil er blevet sat i forbindelse med en øget incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusive sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation, bør Myclausen administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

Mycophenolatmofetil er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af Myclausen (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunsuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika, tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

Myclausen bør ikke administreres samtidig med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Særlige populationer

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

Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45 % til 49%) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23 % til 27%) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er Myclausen kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fertile alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med

Myclausen. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med Myclausen påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

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

Yderligere forsigtighedsregler

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

Natrium indhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakonzentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glucuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG plasmakonzentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, lige som aciclovir-konzentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering af MPA, når antacida, såsom magnesium- og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med mycophenolatmofetil. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos mycophenolatmofetil-patienter, som tog protonpumpehæmmer *versus* mycophenolatmofetil-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmer. Disse data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når mycophenolatmofetil gives samtidig med magnesium- og aluminiumhydroxider, end når mycophenolatmofetil gives samtidig med protonpumpehæmmere.

Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske recirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske recirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af Myclausen.

Colestyramin

Efter enkeltdosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af Myclausen.

Ciclosporin A

Ciclosporin A's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA-behandling seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med mycophenolatmofetil og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer β -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af Myclausen, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der ske en tæt klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når mycophenolatmofetil blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én mycophenolatmofetil-dosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

Lægemidler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker glukuronidering af MPA, kan ændre MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med Myclausen.

Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i eksponering for MPA $AUC_{0-\infty}$ med 35 %.

Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og mycophenolatmofetil resulterede i et fald i MPA koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem mycophenolatmofetil-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra en undersøgelse med enkelt dosis indgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og i.v. ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på mycophenolatmofetils og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG- og ganciclovir-koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPA's farmakokinetik og dosisjustering af Myclausen er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får Myclausen og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig bør dosisanbefalingerne for ganciclovir følges, og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

Orale antikonceptionsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale antikonceptionsmidler blev ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af mycophenolatmofetil og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ($AUC_{0-12 \text{ timer}}$). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og Myclausen-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

Sevelamer

Når mycophenolatmofetil blev administreret samtidig med sevelamer, faldt $MPA-C_{\max}$ og $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). Myclausen bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af mycophenolatmofetil med andre phosphatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med mycophenolatmofetil og tacrolimus samtidigt, blev MPAs $C_{\max}$ og AUC - mycophenolatmofetils aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere mycophenolatmofetil-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset over for andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAGs plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forøge plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fertile alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med Myclausen påbegyndes,

under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

Graviditet

Myclausen er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

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

Før Myclausen-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering for et foster. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test 8-10 dage senere. En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

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

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

- abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbræk;
- renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- mikroftalmi;
- medfødt plexus choriodeus-cyste;
- septum pellucidum agenesi;
- nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Begrænsede data viser, at mycophenolsyre udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolsyre hos ammende spædbørn, er Myclausen kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Den begrænsede, tilgængelige kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at sexuel aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

Fertilitet

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter ved orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering ved denne dosis repræsenterer 2 til 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternal toksicitet. Den systemiske eksponering ved denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- eller reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mycophenolatmofetil påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da mycophenolatmofetil kan forårsage somnolens, konfusion, svimmelhed, tremor og hypotension, og patienterne bør tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Diarré (op til 52,6 %), leukopeni (op til 45,8 %), bakterieinfektioner (op til 39,9 %) og opkastning (op til 39,1 %) var blandt de mest almindelige og/eller alvorlige bivirkninger i forbindelse med administration af mycophenolatmofetil i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Der er også tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

Skema over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske studier og efter markedsføring er angivet i tabel 1 efter MedDRAs systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Da der er observeret store forskelle i hyppigheden af nogle

bivirkninger på tværs af de forskellige transplantat-indikationer, er hyppighederne angivet separat for nyre-, lever- og hjertetransplanterede patienter.

Tabel 1Bivirkninger

Bivirkning (MedDRA) Systemorganklasse	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme			
Bakterielle infektioner.	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Svampeinfektioner.	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Protozoale infektioner	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Virale infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)			
Benigt neoplasme af huden	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Lymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lymfoproliferativ sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Neoplasme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hudkræft	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem			
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Pure red cell aplasia (PRCA)</i>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knoglemarvssvigt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ecchymose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Leukocytose	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Pseudolymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring			
Acidose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperkolesterolæmi	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperglykæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperkaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hypocalcæmi	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hyperurikæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Arthritis urica	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Vægttab	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Psykiske forstyrrelser			
Konfusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Depression	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Insomni	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Agitation	Ikke almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Angst	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Abnorme tanker	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Nervesystemet			
Svimmelhed	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypertoni	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Paræstesier	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig

Bivirkning (MedDRA) Systemorganklasse	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertettransplantat
	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Somnolens	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Tremor	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Konvulsion	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Dysgeusi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Hjerte			
Takykardi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Vaskulære sygdomme			
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypotension	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfocele	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Venetrombose	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vasodilatation	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum			
Bronkiektasi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hoste	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
Pleural effusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lungefibrose	Meget sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen			
Abdominal distension	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Abdominalsmærter	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Colitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspepsi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Oesofagitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opstød	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Flatulens	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gastritis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mavesår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gingival hyperplasi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Ileus	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mundsår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Stomatitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Immunsystemet			
Hypersensitivitet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypogammaglobulinæmi	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
Lever og galdeveje			
Forhøjede basiske phosphataser	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet laktatdehydrogenase	Almindelig	Ikke almindelig	Meget almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hepatitis	Almindelig	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Jaundice	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hud og subkutane væv			

Bivirkning (MedDRA) Systemorganklasse	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Acne	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Alopeci	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Udslæt	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hud hypertrofi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Artralgi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Muskelsvækkelse	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Nyrer og urinveje			
Forhøjet serum-creatinin	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet serum-carbamid	Ikke almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hæmaturi	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedsat nyrefunktion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Asteni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Kulderystelser	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Ødemer	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Brok	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Utilpashed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Smerter	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Feber	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
De novo purinsyntesehæmmere forbundet med akut inflammatorisk syndrom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive mycophenolatmofetil, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

Infektioner

Alle patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva, har forøget risiko for bakterielle, virale og svampeinfektioner (hvoraf nogle kan forårsage dødelige tilstande), inklusiv dem, der skyldes opportunistiske mikroorganismer og latent viral reaktivering. Risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). De mest alvorlige infektioner var sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. I kontrollerede kliniske studier hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik mycophenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder mycophenolatmofetil.

Blod og lymfesystem

Cytopenier, inklusiv leukopeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil og kan forårsage eller medvirke til infektioner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med mycophenolatmofetil (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med mycophenolatmofetil, hvor nogle har været dødelige.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med mycophenolatmofetil (se pkt 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med mycophenolatmofetil. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske analyser antyder, at disse ændringer er et "venstre skift" i modenhed af neutrofilerne, som fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med mycophenolatmofetil.

Mave-tarm-kanalen

De mest alvorlige bivirkninger i fordøjelsessystemet var ulceration og blødninger, som er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil. Sår i munden, spiserøret, mavesækken, duodenum og tarmene, ofte forværret af blødninger, såvel som hæmatemese, melæna og hæmoragisk gastritis og colitis blev indberettet som almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. De mest almindelige bivirkninger i fordøjelsessystemet var diarré, kvalme og opkastning. Endoskopi af patienter med mycophenolatmofetil-relateret diarré har identificeret isolerede tilfælde af intestinal villøs atrofi (se pkt 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester (se pkt. 4.6).

Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik mycophenolatmofetil i kombination med andre immunosuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne (hyppighed ukendt).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ødemer, inklusiv perifer, ansigts- og skrotalødemer, blev indberettet som meget almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. Smerter i led og muskler som myalgi, nakke- og rygmerter blev også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

Akut inflammatorisk syndrom associeret med *de novo*-purinsyntese hæmmere er blevet beskrevet efter markedsføringen som en paradoksalt proinflammatorisk reaktion associeret med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, arthralgi, arthritis, muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, og som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske

population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter som får mycophenolatmofetil som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)

4.9 Overdosering

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske undersøgelser og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret uønskede hændelser. I de tilfælde af overdosis, hvor der var uønskede hændelser, fandtes disse at være inden for den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af Myclausen afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder af MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA06

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en, selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af IMPDH og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres prolifération, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

Udover hæmningen af IMPDH og den deraf følgende deprivation af lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrolpunkter, som er ansvarlige for metabolisk programmering af lymfocytter. Det er blevet vist ved at bruge humane CD4⁺ T-celler, at MPA skifter transskriptionsaktiviteter i lymfocytter fra et proliferativt stadie til katabolske processer som er relevante for metabolismen og overlevelse, til et anergisk stadie af T-celler, hvorved cellerne ikke reagerer på deres specifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af mycophenolatmofetil korreleret til MPA-koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA-AUC, er 94 % i forhold til i.v. mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på

absorptionen (MPA-AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA $C_{\max}$ var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

Fordeling

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

MPA er ved klinisk relevante koncentrationer for 97 %'s vedkommende bundet til plasma-albumin.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og $C_{\max}$ ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3–6 måneder efter transplantationen).

Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glucuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfinding af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG.

Galdesyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9).

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

Enterohepatiske recirkulation interfererer med korrekt bestemmelse af MPA's dispositionsparametre, der kan kun angives tilsyneladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set gennemsnitlige clearance værdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halvveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halvveringstid var kortere (5-11 timer) med en lille forskel mellem nyre-, lever- eller hjertetransplantationspatienter. Hos de enkelte patienter varierede disse eliminationsparametre baseret på typen af immunsuppressiva, der blev givet samtidig, tid efter transplantation, plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når Mycophenolat administreres sammen med cyclosporin (se pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I en enkelt-dosis undersøgelse (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer

med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nyreinsufficiens er ikke blevet undersøgt. Der er ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middel MPA-AUC_{0-12 timer} sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG AUC_{0-12 timer} var 2-3 gange højere end hos post-transplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af Myclausen-dosis er ikke nødvendig.

Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glucuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på disse processer afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose viser en anden virkning.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn (2-18 år), som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA-AUC-værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

Ældre patienter

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetil og dets metabolitter er ikke observeret at være anderledes hos ældre patienter (≥ 65 år) sammenlignet med yngre transplanterede patienter.

Patienter som tager orale kontrceptiva

Et studie om samtidig administration af mycophenolatmofetil (1 g 2 gange daglig) og orale kontrceptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05-0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunosuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af mycophenolatmofetil på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontrceptiva. Serum-niveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontrceptiva påviredes ikke i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.5).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre carcinogenicitetsundersøgelser højest testede dosis resulterede i ca. 2 - 3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}), der er observeret hos nyretransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3 - 2 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) observeret hos hjertetransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitets tests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Ved teratologiske undersøgelser på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag

(inkl. kardiovaskulære og nyre anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer der blev påvirket i de toksikologiske undersøgelser, der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tablet-kerne

mikrokrystallinsk cellulose
povidon (K-30)
croscarmellosenatrium
magnesiumstearat

Tablet-overtræk

polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret)
titandioxid (E 171)
macrogol 3000
talkum

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC-aluminium blisterkort indeholdende 10 filmovertrukne tabletter.

Hver pakning indeholder enten 50 eller 150 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland
Tlf.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/647/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. oktober 2010
Dato for seneste fornyelse: 27. maj 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myclausen 250 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård.

Aflange, hvide kapsler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Myclausen er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte- eller levertransplantater.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

Dosering

Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation

Voksne

Behandling bør påbegyndes inden for 72 timer efter transplantation. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (daglig dosis: 2 g).

Pædiatrisk population 2-18 år

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil er 600 mg/m² oralt to gange daglig (højst 2 g daglig). Kapsler må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade på mindst 1,25 m². Patienter med en legemsoverflade på 1,25 til 1,5 m² kan ordineres mycophenolatmofetil kapsler i en dosis på 750 mg to gange daglig (daglig dosis: 1,5 g). Patienter med en legemsoverflade over 1,5 m² kan ordineres mycophenolatmofetil kapsler i en dosis på 1 g to gange daglig (daglig dosis: 2 g). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningernes sværhedsgrad.

< 2 år

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og effekt. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommendationer, og det anbefales derfor ikke at anvende Myclausen til denne aldersgruppe.

Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation

Voksne

Behandling bør påbegyndes inden for 5 dage efter transplantation. Den anbefalede dosis til

hjertertransplanterede patienter er 1,5 g administreret to gange daglig (daglig dosis: 3 g).

Børn og unge (op til 18 år)

Der er ingen tilgængelige data vedrørende hjertertransplantationer hos børn.

Anvendelse i forbindelse med levertransplantation

Voksne

Mycophenolatmofetil skal gives intravenøst (i.v.) i de 4 første dage efter en levertransplantation, og herefter skal oral administration af Myclausen påbegyndes, så snart det tåles. Den anbefalede orale Myclausen dosis til levertransplanterede patienter er 1,5 g to gange daglig (daglig dosis: 3 g).

Pædiatrisk population

Der er ingen tilgængelige data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse hos særlige populationer

Ældre

Den anbefalede dosering på 1 g administreret to gange daglig til nyretransplanterede patienter og 1,5 g administreret to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

Nedsat nyrefunktion

Hos nyretransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtration < 25 ml/min/1,73 m), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, bør doser på mere end 1 g administreret to gange daglig undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2).

Der findes ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Svært nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkym lidelse. Der findes ingen tilgængelige data for hjertertransplanterede patienter med svær leverparenkym sygdom.

Behandling under afstødningsepisoder

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPA's farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af Myclausen er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af Myclausen dosis efter afstødning af hjertertransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende behandling af førstegangs- eller recidiverende afstødning hos pædiatriske transplanterede patienter.

Administration

Oral administration.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Da mycophenolatmofetil har udvist teratogen virkning hos rotter og kaniner, må kapslerne ikke åbnes eller knuses. Undgå inhalation og undgå at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med pulveret i kapslerne. Vask omhyggeligt med sæbe og vand, hvis en sådan kontakt forekommer; skyl øjnene med rent vand.

4.3 Kontraindikationer

- Myclausen må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for Myclausen (se pkt. 4.8).
- Myclausen må ikke anvendes hos fertile kvinder, som ikke anvender højeffektiv prævention (se pkt. 4.6).
- Myclausen-behandling må ikke initieres hos fertile kvinder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).
- Myclausen må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).
- Myclausen må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neoplasmer

Patienter, der får immunosuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer Myclausen, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og UV-lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunosuppressiva herunder Myclausen, er i øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), fatale infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner omfatter latent viral reaktivering, såsom hepatitis B eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavirus (BK-virus associeret med nefropati og JC-virus associeret med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde med hepatitis skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C har været rapporteret hos smittebærende patienter, der har været behandlet med immunosuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunosuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller fatale sygdomme. Lægen bør tage dette i betragtning i differentialdiagnosen hos immunosupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået Mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når Mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med Mycophenolatmofetil, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået Mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når Mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

Blod og immunsystem

Patienter, der får Myclausen, bør monitoreres for neutropeni, som kan relateres til Myclausen, samtidig medicin, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter på Myclausen bør have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge den første måned, to gange om måneden den anden og tredje behandlingsmåned og derefter en gang om måneden igennem det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilcyttal $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), skal behandlingen med Myclausen måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af pure red cell aplasia (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af Myclausen behandling. Ændringer i behandlingen med Myclausen må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantatet minimeres (se pkt 4.8).

Patienter, som får Myclausen, skal have besked om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrækninger, blødning eller andre manifestationer af knoglemarvssvigt.

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

Mave-tarmkanalen

Mycophenolatmofetil er blevet sat i forbindelse med en øget incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusive sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation, bør Myclausen administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

Mycophenolatmofetil er en IMPDH-hæmmer (inosinmonofosfatdehydrogenase-hæmmer). Det bør undgås til patienter med sjælden arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandling indeholdende immunsuppressiva som interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan ændre eksponeringen af MPA. Lægemidler som påvirker MPAs enterohepatiske kredsløb (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af Myclausen (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunsuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika, tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

Myclausen bør ikke administreres samtidig med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko/-fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Særlige populationer

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

Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23 % til 27%) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil eksponering under graviditet. Derfor er Myclausen kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fertile alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med Myclausen. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker prævention og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Antikonception (se pkt. 4.6)

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal fertile kvinder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med Myclausen påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

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

Yderligere forsigtighedsregler

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

Natrium indhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glucuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, lige som aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering af MPA, når antacida, såsom magnesium-og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med mycophenolatmofetil. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos mycophenolatmofetil-patienter, som tog protonpumpehæmmer *versus* mycophenolatmofetil-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmer. Disse data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når

mycophenolatmofetil gives samtidig med magnesium-og aluminumhydroxider, end når mycophenolatmofetil gives samtidig med protonpumpehæmmere.

Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske recirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske recirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af Myclausen.

Colestyramin

Efter enkelt-dosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. risikoen for nedsat effekt af Myclausen.

Ciclosporin A

Ciclosporin A's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA seponeres. CsA interfererer med det enterohepatiske kredsløb af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med mycophenolatmofetil og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske kredsløb.

Antibiotika, der eliminerer β -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt havde tendens til at blive mindre ved fortsat brug af antibiotika og ophøre inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af Myclausen, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der ske en tæt klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når mycophenolatmofetil blev administreret samtidigt med norfloxacin eller metronidazol. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede imidlertid MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én mycophenolatmofetil-dosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

Lægemidler, der påvirker glukuronidering (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker glukuronidering af MPA, kan ændre MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med Myclausen.

Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i eksponering for MPA (AUC_{0-∞}) med 35 %.

Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og mycophenolatmofetil resulterede i et fald i MPA koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem mycophenolatmofetil-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra en undersøgelse med enkelt dosis indgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og i.v.. ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på mycophenolatmofetils og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG- og ganciclovir-koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPA's farmakokinetik og dosisjustering af Myclausen er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får Myclausen og ganciclovir, eller dets prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig bør dosisanbefalingerne for ganciclovir følges, og patienterne bør monitoreres omhyggeligt.

Orale antikonceptionsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale antikonceptionsmidler blev ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af mycophenolatmofetil og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ($AUC_{0-12 \text{ timer}}$). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og Myclausen-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

Sevelamer

Når mycophenolatmofetil blev administreret samtidig med sevelamer, faldt MPA- $C_{\max}$ og $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). Myclausen bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af mycophenolatmofetil med andre fosfatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med mycophenolatmofetil og tacrolimus samtidigt, blev MPAs $C_{\max}$ og AUC - mycophenolatmofetils aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere mycophenolatmofetil-doser (1,5 g to gange daglig) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset over for andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAGs plasma-AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forøge plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

4.6 Graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fertile alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med Myclausen påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

Graviditet

Myclausen er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling, og for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

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

Før Myclausen-behandlingen initieres, skal fertile kvinder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering for et foster. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test.

Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test 8-10 dage senere. En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende antikonception). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

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

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

- abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septum defekter;
- misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;
- renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- mikroftalmi;
- medfødt plexus choriodeus-cyste;
- septum pellucidum agenesi;
- nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Begrænsede data viser, at mycophenolsyre udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolsyre hos ammende spædbørn, er Myclausen kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Den begrænsede, tilgængelige kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

Fertilitet

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter ved orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering ved denne dosis repræsenterer 2 - 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering ved denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- eller reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mycophenolatmofetil påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Da mycophenolatmofetil kan forårsage somnolens, konfusion, svimmelhed, tremor og hypotension, og patienterne bør tilrådes forsigtighed ved bilkørsel og maskinbetjening.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Diarré (op til 52,6 %), leukopeni (op til 45,8 %), bakterieinfektioner (op til 39,9 %) og opkastning (op til 39,1 %) var blandt de mest almindelige og/eller alvorlige bivirkninger i forbindelse med

administration af mycophenolatmofetil i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Der er også tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

Skema over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske studier og efter markedsføring er angivet i tabel 1 efter MedDRAs systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Da der er observeret store forskelle i hyppigheden af nogle bivirkninger på tværs af de forskellige transplantat-indikationer, er hyppighederne angivet separat for nyre-, lever- og hjertetransplanterede patienter.

Tabel 1: Bivirkninger

Bivirkning (MedDRA) Systemorganklasse	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme			
Bakterielle infektioner.	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Svampeinfektioner.	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Protozoale infektioner	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Virale infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)			
Benigt neoplasme af huden	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Lymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lymfoproliferativ sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Neoplasme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hudkræft	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem			
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Pure red cell aplasia (PRCA)</i>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knoglemarvssvigt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ecchymose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Leukocytose	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Pseudolymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring			
Acidose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperkolesterolæmi	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperglykæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperkaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hypocalcæmi	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hyperurikæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Arthritis urica	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Vægttab	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Psykiske forstyrrelser			
Konfusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Depression	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Insomni	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig

Bivirkning (MedDRA) Systemorganklasse	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Agitation	Ikke almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Angst	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Abnorme tanker	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Nervesystemet			
Svimmelhed	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypertoni	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Paræstesier	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Somnolens	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Tremor	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Konvulsion	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Dysgeusi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Hjerte			
Takykardi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Vaskulære sygdomme			
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypotension	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfocele	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Venetrombose	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vasodilatation	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum			
Bronkiektasi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hoste	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
Pleural effusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lungefibrose	Meget sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen			
Abdominal distension	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Abdominalsmærter	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Colitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspepsi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Oesofagitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opstød	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Flatulens	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gastritis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mavesår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gingival hyperplasi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Ileus	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mundsår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Stomatitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Immunsystemet			
Hypersensitivitet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypogammaglobulinæmi	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden

Bivirkning (MedDRA) Systemorganklasse	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Lever og galdeveje			
Forhøjede basiske phosphataser	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet laktatdehydrogenase	Almindelig	Ikke almindelig	Meget almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hepatitis	Almindelig	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Jaundice	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hud og subkutane væv			
Acne	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Alopeci	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Udslæt	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hud hypertrofi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Artralgi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Muskelsvækkelse	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Nyrer og urinveje			
Forhøjet serum-creatinin	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet serum-carbamid	Ikke almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hæmaturi	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedsat nyrefunktion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Asteni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Kulderystelser	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Ødemer	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Brøk	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Utilpashed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Smerter	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Feber	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
De novo purinsyntesehæmmere forbundet med akut inflammatorisk syndrom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive mycophenolatmofetil, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre end 3 år.

Infektioner

Alle patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva, har forhøjet risiko for bakterielle, virale og svampeinfektioner (hvoraf nogle kan forårsage dødelige tilstande), inklusiv dem, der skyldes opportunistiske mikroorganismer og latent viral reaktivering. Risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). De mest alvorlige infektioner var sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. I kontrollerede kliniske studier hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik mycophenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, CMV-viræmi/syndrom og herpes simplex-infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %. Tilfælde af BK-virus associeret med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus associeret med progressiv multifokal

leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder mycophenolatmofetil.

Blod og lymfesystem

Cytopenier, inklusiv leukopeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil og kan forårsage eller medvirke til infektioner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med mycophenolatmofetil (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med mycophenolatmofetil, hvor nogle har været dødelige. Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med mycophenolatmofetil (se pkt. 4.4).

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med mycophenolatmofetil. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske analyser antyder, at disse ændringer er et "venstre skift" i modenhed af neutrofilerne, som fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, som dem der behandles med mycophenolatmofetil.

Mave-tarm-kanalen

De mest alvorlige bivirkninger i fordøjelsessystemet var ulceration og blødninger, som er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil. Sår i munden, spiserøret, mavesækken, duodenum og tarmene, ofte forværret af blødninger, såvel som hæmatemese, melæna og hæmoragisk gastritis og colitis blev indberettet som almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. De mest almindelige bivirkninger i fordøjelsessystemet var diarré, kvalme og opkastning. Endoskopi af patienter med mycophenolatmofetil-relateret diarré har identificeret isolerede tilfælde af intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsagelig i første trimester (se pkt. 4.6).

Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne (hyppighed ukendt).

Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ødemer, inklusiv perifere, ansigts- og skrotalødemer, blev indberettet som meget almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. Smerter i led og muskler som myalgi, nakke- og rygsmerter blev også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

Akut inflammatorisk syndrom associeret med *de novo*-purinsyntese hæmmere er blevet beskrevet efter markedsføringen som en paradoksal proinflammatorisk reaktion associeret med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, arthralgi, arthritis, muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, og som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter som får mycophenolatmofetil som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V

4.9 Overdosering

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske undersøgelser og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret uønskede hændelser. I de tilfælde af overdosis, hvor der var uønskede hændelser, fandtes disse at være inden for den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosis af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af Mycophenolat afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder af MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA06

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af MPA. MPA er en selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af IMPDH og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid-syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres prolifération, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler.

Udover hæmningen af IMPDH og den deraf følgende deprivation af lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrolpunkter, som er ansvarlige for metabolisk programmering af lymfocytter. Det er blevet vist ved at bruge humane CD4⁺ T-celler, at MPA skifter transskriptionsaktiviteter i lymfocytter fra et proliferativt stadie til katabolske processer som er relevante for metabolismen og overlevelse, til et anergisk stadie af T-celler, hvorved cellerne ikke reagerer på deres specifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af mycophenolatmofetil korreleret til MPA-koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA-AUC, er 94 % i forhold til i.v. mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på absorptionen (MPA-AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA $C_{\max}$ var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

Fordeling

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

MPA er ved klinisk relevante koncentrationer for 97 %'s vedkommende bundet til plasma-albumin.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og $C_{\max}$ ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3–6 måneder efter transplantationen).

Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glucuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglukuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via det enterohepatiske kredsløb. Et acylglukuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfinding af den administrerede dosis med 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG.

Galdesyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med det enterohepatiske kredsløb af lægemidlet (se pkt. 4.9).

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

Enterohepatisk recirkulation interfererer med nøjagtig bestemmelse af MPA's dispositionsparametre, der kan kun angives tilsyneladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set omtrentlige clearance værdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halvveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halvveringstid var kortere (5-11 timer) med en lille forskel mellem nyre-, lever- eller hjertetransplantationspatienter. Hos de enkelte patienter varierede disse eliminationsparametre baseret på typen af immunsuppressiva, der blev givet samtidig, tid efter transplantation, plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når Myclausen administreres sammen med cyclosporin (se

pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I en enkelt-dosis undersøgelse (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA-AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nyreinsufficiens er ikke blevet undersøgt. Der er ingen tilgængelige data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middel MPA-AUC_{0-12 timer} sammenlignelig med, hvad man så hos posttransplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG AUC_{0-12 timer} var 2-3 gange højere end hos post-transplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af Myclausen-dosis er ikke nødvendig.

Leverinsufficiens

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

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn (2-18 år), som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA-AUC-værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

Ældre patienter

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetil og dets metabolitter er ikke observeret at være anderledes hos ældre patienter (≥ 65 år) sammenlignet med yngre transplanterede patienter.

Patienter som tager orale kontraceptiva

Et studie om samtidig administration af mycophenolatmofetil (1 g 2 gange daglig) og orale kontraceptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05-0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunosuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af mycophenolatmofetil på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontraceptiva. Serum-niveauet af LH, FSH og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontraceptiva påviredes ikke i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.5).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre carcinogenicitetsundersøgelser højest testede dosis resulterede i ca. 2 - 3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}), der er observeret hos nyretransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3 - 2 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max})

observeret hos hjertetransplanterede patienter, der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitets tests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Ved teratologiske undersøgelser på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyre anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer der blev påvirket i de toksikologiske undersøgelser, der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

prægelatineret stivelse (majs)
croscarmellosenatrium
povidon (K-30)
magnesiumstearat

Kapselskal

gelatine
titandioxid (E 171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC-aluminium blisterkort indeholdende 10 hårde kapsler

Hver karton indeholder enten 100 eller 300 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland
Tlf.: 0049 (0)30 744 60 12
Fax: 0049 (0)30 744 60 41

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/647/003-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. oktober 2010

Dato for seneste fornyelse: 27. maj 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER, ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE LEVERING
OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE BETINGELSER OG KRAV FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på producenter, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE LEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE BETINGELSER OG KRAV FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Ikke relevant

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Markedsføringsindehaver og de nationale myndigheder skal være enige om indholdet og formen af uddannelsesprogrammet og et opfølgende spørgeskema ved graviditet, herunder også kommunikationsplaner, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammets formål er at sikre, at sundhedspersoner og patienter er bevidste om teratogeniciteten og mutageniciteten, nødvendigheden af graviditetstests, før behandlingen initieres, kravene til prævention for både mandlige og kvindelige patienter, og hvilke tiltag der skal initieres, hvis der opstår graviditet under behandling med Myclausen.

Markedsføringsindehaver skal sikre, at alle sundhedspersoner og patienter, som forventes at udskrive, håndtere eller anvende Myclausen, i alle medlemslande, hvor Myclausen markedsføres, har fået følgende uddannelsespakker:

- Uddannelsesmateriale for sundhedspersoner
- Informationsmateriale for patienter

Uddannelsesmateriale for sundhedspersoner skal indeholde:

- Produktresumé
- En vejledning for sundhedspersoner

Informationsmateriale for patienter skal indeholde:

- Indlægsseddel
- En vejledning for patienter

Uddannelsesmateriale skal implementeres indenfor 4 måneder efter afslutning af denne procedure og skal indeholde følgende hovedemner:

Der skal udleveres vejledninger til henholdsvis sundhedspersoner og patienter. Informationen til patienter skal være hensigtsmæssig adskilt for henholdsvis mænd og kvinder.

Følgende emner skal være dækket i disse vejledninger;

- Introduktionen til vejledningerne skal informere læseren om, at formålet med vejledningen er at informere om, at føtal eksponering skal undgås, og hvorledes risikoen for medfødte misdannelser og aborter, som er forbundet med mycophenolatmofetil, minimeres. Vejledningen skal forklare, at selv om denne vejledning er meget vigtig, så indeholder den ikke al information om mycophenolatmofetil, og at produktresuméet (sundhedspersoner) og indlægssedlen (patienter), som findes i pakningen, skal også læses grundigt.

- Baggrundsinformation om mycophenolatmofetils teratogenicitet og mutagenicitet hos mennesker. Dette afsnit skal give vigtig baggrundsinformation om mycophenolatmofetils teratogenicitet og mutagenicitet. Afsnittet skal give detaljer om typen og omfanget af risikoen i overensstemmelse med informationen i produktresuméet. Informationen i dette afsnit skal sikre en korrekt forståelse for risikoen og forklare formålet forholdsreglerne til at undgå graviditet. Vejledningen skal også nævne, at patienten ikke må give lægemidlet til andre personer.

- Vejledning til patienter: Dette afsnit skal understrege vigtigheden af en grundig, informativ og løbende dialog mellem patient og sundhedspersoner omkring de graviditetsrisici, der er forbundet med mycophenolatmofetil, og de relevante minimeringsstrategier, herunder alternative behandlingsmuligheder, hvis det er relevant. Nødvendigheden af graviditetsplanlægning skal fremhæves.

- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering: Kravene til prævention for fertile patienter før, under og efter behandling med mycophenolatmofetil. Kravene til prævention for seksuelt aktive mandlige patienter (herunder vasktomerede mænd) og for fertile kvindelige patienter skal forklares. Der skal være en klar beskrivelse af nødvendigheden af prævention før, under og efter behandling med mycophenolatmofetil, herunder nærmere information om, hvor længe anvendelse af prævention skal fortsætte, efter behandling er stoppet.

Derudover skal teksten for kvinder forklare kravene om graviditetstest før og under behandling med mycophenolatmofetil, herunder vejledning om to negative graviditetstests før initiering af behandling og vigtigheden af timingen af, hvornår disse tests udføres. Nødvendigheden af efterfølgende graviditetstests under behandlingen skal også forklares.

- Vejledning om, at patienter ikke må være bloddonorer under behandlingen og i mindst 6 uger efter, at mycophenolat er seponeret. Ydermere, at mænd ikke må være sæddonorer under behandlingen og i 90 dage efter, at mycophenolat er seponeret.

- Vejledning i, hvilke tiltag der skal igangsættes, hvis graviditet indtræder, eller hvis der er en mistanke om, at graviditet er indtrådt under behandling med mycophenolatmofetil eller kort tid efter behandlingen. Patienterne skal informeres om, at de ikke må stoppe med at tage mycophenolatmofetil, men skal kontakte lægen med det samme. Det skal forklares, at den bedste fremgangsmåde, vil blive fastlagt fra tilfælde til tilfælde, gennem en diskussion mellem den behandlende læge og patienten og baseret på fordele *versus* risici for den enkelte patient,

Derudover skal et opfølgende spørgeskema ved graviditet være godkendt af de nationale myndigheder og implementeret indenfor fire måneder efter afslutning af denne procedure. Spørgeskemaet skal indeholde fyldestgørende oplysninger om eksponering under graviditet, herunder tidsangivelse og dosis; behandlingsvarighed før og under graviditet; lægemidler, som har været anvendt samtidig; kendte teratogene risici og fyldestgørende oplysninger om medfødte misdannelser.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Myclausen 500 mg filmovertukne tabletter
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

50 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Myclausen filmovertukne tabletter skal håndteres forsigtigt.
Tabletterne må ikke brækkes over eller knuses.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/647/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Myclausen 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Myclausen 500 mg filmovertrukne tabletter
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

150 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Myclausen filmovertrukne tabletter skal håndteres forsigtigt.
Tabletterne må ikke brækkes over eller knuses.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/647/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Myclausen 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myclausen 500 mg filmovertukne tabletter
Mycophenolatmofetil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Passauer Pharma GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Myclausen 250 mg hårde kapsler
Mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 hårde kapsler
300 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Myclausen kapsler skal håndteres forsigtigt.
Kapslerne må ikke åbnes eller knuses, da pulveret i kapslerne ikke må indåndes eller komme i berøring med huden.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE

ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/647/003 (100 hårde kapsler)

EU/1/10/647/004 (300 hårde kapsler)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Myclausen 250 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationalt refusionsnummer eller andet nationalt nummer, der identificerer lægemidlet]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Myclausen 250 mg hårde kapsler
Mycophenolatmofetil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Passauer Pharma GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til patienten

Myclausen 500 mg fillovertrukne tabletter Mycophenolatmofetil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger for dig.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Myclausen til dig personligt. Lad derfor være med at give det videre til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme sygdomstegn, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Myclausen
3. Sådan skal du tage Myclausen
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Myclausen indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes immunsuppressiva.

Myclausen anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre, hjerte eller lever.

Myclausen skal bruges sammen med anden medicin:

- ciclosporin og kortikosteroider.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Myclausen

ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under "Advarsler og forsigtighedsregler" og "Graviditet, prævention og amning".

Tag ikke Myclausen

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i punkt 6)
- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se "Graviditet, prævention og amning")
- hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før

du tager Myclausen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen med det samme, før behandling med Myclausen igangsættes:

- hvis du er over 65 år, kan du have en øget risiko for at få bivirkninger såsom visse virusinfektioner, blødninger i tarmen vand i lungerne sammenlignet med yngre patienter.
- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du eller din partner tager Myclausen.
- hvis du har en arvelig enzymmangel såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før behandling med Myclausen igangsættes.

Hvordan sollys påvirker dig

Myclausen nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- ikklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Børn

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år. Der er begrænsede data for sikkerhed og virkning tilgængelige for denne aldersgruppe, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Brug af anden medicin sammen med Myclausen

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at Myclausen kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, Myclausen virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage Myclausen:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet (gives efter en transplantation)
- colestyramin (bruges til behandling af forhøjet kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB))
- syreneutraliserende midler eller protonpumpehæmmere (bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær)
- fosfatbindere (bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet).
- antibiotika (bruges til behandling af bakterielle infektioner)
- isavuconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner)
- telmisartan (bruges til behandling af forhøjet blodtryk)

Vacciner

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager Myclausen, skal du tale med lægen eller apoteketspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med Myclausen og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med Myclausen og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

Brug af Myclausen sammen med mad og drikke

Indtagelse af mad og drikke har ingen virkning på din behandling med Myclausen.

Prævention hos kvinder, som tager Myclausen

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager Myclausen, herunder:

- Før du starter med at tage Myclausen
- Under hele behandlingen med Myclausen
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage Myclausen.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for prævention er bedre, da dette vil gøre risikoen for utilsigtet graviditet mindre. **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Du kan ikke blive gravid, hvis én eller flere af følgende tilstande gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid)
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi)
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi)
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

Prævention hos mænd, som tager Myclausen

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det, at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage Myclausen.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici og alternative behandlinger.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid
- hvis du har sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

Graviditet

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50%) og svære misdannelser (23-27%) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at

sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

Amning

Tag ikke Myclausen, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Myclausen påvirker i moderat grad din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner. Hvis du oplever døsighed, følelsesløshed eller forvirring, bør du tale med din læge eller sygeplejerske, og vente med at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner til du har fået det bedre.

Myclausen indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du tage Myclausen

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov, for at forhindre, afstødning det transplanterede organ.

Nyretransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 3 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 4 tabletter (2 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om aftenen.

Børn 2-18 år

- Dosis er afhængig af barnets størrelse.
- Lægen vil beregne den mest hensigtsmæssige dosis ud fra barnets højde og vægt (legemsoverfladeareal – målt som kvadratmeter eller "m²"). Den anbefalede dosis er 600 mg/m² to gange daglig.

Hjertetransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 5 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 6 tabletter (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 3 tabletter om morgenen og derefter 3 tabletter om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af Myclausen til hjertetransplanterede børn.

Levertransplantation

Voksne

- Du får tidligst den første dosis Myclausen til indtagelse gennem munden 4 dage efter transplantationen. Du skal også være i stand til at indtage medicin gennem munden.
- Den daglige dosis er 6 tabletter (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af Myclausen til levertransplanterede børn.

Indtagelse af Myclausen

- Synk tabletterne hele med et glas vand
- De må ikke brækkes over eller knuses.

Hvis du har taget for mange Myclausen

Hvis du tager flere Myclausen, end du har fået besked på, skal du straks tale med en læge eller tage på sygehuset. Det skal du også gøre, hvis en anden ved et uheld har indtaget din medicin. Tag pakningen med.

Hvis du har glemt at tage Myclausen

Hvis du på noget tidspunkt glemmer at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Myclausen

Stop ikke med at tage Myclausen, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen
- du uden grund får blå mærker eller bløder
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem).

Sædvanlige problemer

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller eller tegn på infektion.

Børn kan have en større risiko end voksne for at få visse bivirkninger. Disse inkluderer diarré, infektioner, færre hvide og røde blodlegemer i blodet.

Bekæmpelse af infektioner

Myclausen nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinerne.

Lymfe- og hudkræft

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal -patienter, der får Myclausen udviklet kræft i lymfevæv og hud.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom smerter i maven, brystkassen, led eller muskler), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

Hudlidelser såsom:

- akne, forkølelsessår, helvedesild (herpes zoster), øget hudvækst, hårtab, udslæt, kløe.

Urinvejslidelser såsom:

- blod i urinen.

Lidelser i mave-tarm-kanalen **og i munden** såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- sygdomme i tarmen eller maven inklusive blødning
- leversygdomme
- diarré, forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven.

Lidelser i **nervesystemet** såsom:

- svimmelhed, døsighed eller følelsesløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af angst eller depression, ændringer i dit humør eller dine tanker.

Lidelser i hjerte **og blodkar** såsom:

- ændringer i blodtrykket, øget hjerterytme, udvidelse af blodkar

Lungelidelser såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor luftvejene i lungerne er unormalt udvidede) eller lungefibrose (ardannelse i lungerne). Tal med din læge, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne.

Andre lidelser såsom:

- vægttab, urinsyreigt, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på blisterkort og karton. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin kræver ikke særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Smid ikke nogen form for medicin ud via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester du ikke længere bruger. Disse foranstaltninger vil bidrage til at beskytte miljøet..

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Myclausen indeholder

Aktivt stof: mycophenolatmofetil
Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

Øvrige indholdsstoffer:

Tablet-kerne:
Mikrokrystallinsk cellulose, povidon (K-30), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat

Tablet-overtræk:
Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret), titandioxid (E 171), macrogol 3000, talkum

Udseende og pakningsstørrelser

Hvide, runde, filmovertrukne tabletter.
Myclausen 500 mg filmovertrukne tabletter leveres i PVC-aluminium blisterkort indeholdende 10 tabletter. Hver karton indeholder enten 50 eller 150 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

Fremstiller

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Myclausen, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος & 3ος
όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

Latvija
Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)
Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: information til patienten

Myclausen 250 mg håde kapsler Mycophenolatmofetil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage medicinen, da den indeholder vigtige oplysninger for dig.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Myclausen til dig personligt. Lad derfor være med at give det videre til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme sygdomstegn, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

- 1 Virkning og anvendelse
- 2 Det skal du vide, før du begynder at tage Myclausen
- 3 Sådan skal du tage Myclausen
- 4 Bivirkninger
- 5 Opbevaring
- 6 Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Myclausen indeholder mycophenolatmofetil.

- Det tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes immunsuppressiva.

Myclausen anvendes til at forhindre din krop i at afstøde et transplanteret organ.

- Nyre, hjerte eller lever.

Myclausen skal bruges sammen med anden medicin:

- ciclosporin og kortikosteroider.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Myclausen

ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen. Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under "Advarsler og forsigtighedsregler" og "Graviditet, prævention og amning".

Tag ikke Myclausen

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Myclausen (angivet i punkt 6)
- hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid
- hvis du ikke anvender effektiv prævention (se "Graviditet, prævention og amning")
- hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før

du tager Myclausen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen med det samme, før behandling med Myclausen igangsættes:

- hvis du er over 65 år, kan du have en øget risiko for at få bivirkninger såsom visse virusinfektioner, blødninger i tarmen og vand i lungerne sammenlignet med yngre patienter.
- hvis du har tegn på infektion såsom feber eller ondt i halsen
- hvis du uden grund får blå mærker eller bløder
- hvis du har eller nogensinde har haft problemer med fordøjelsessystemet, såsom mavesår
- hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du eller din partner tager Myclausen.
- hvis du har en arvelig enzymmangel såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge med det samme, før behandling med Myclausen igangsættes.

Hvordan sollys påvirker dig

Myclausen nedsætter kroppens forsvar. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Begræns mængden af sollys og UV-lys, som du udsættes for. Gør dette ved at:

- ikklæde dig beskyttende beklædning, som også dækker hoved, hals, arme og ben
- anvende solcreme med høj beskyttelsesfaktor.

Børn

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år. Der er begrænsede data for sikkerhed og virkning tilgængelige for denne aldersgruppe, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Brug af anden medicin sammen med Myclausen

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler. Dette skyldes, at Myclausen kan påvirke den måde, anden medicin virker på. Anden medicin kan også påvirke den måde, Myclausen virker på.

Fortæl især lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager noget af nedenstående medicin, før du begynder at tage Myclausen:

- azathioprin eller anden medicin, som undertrykker immunsystemet (gives efter en transplantation)
- colestyramin (bruges til behandling af forhøjet kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum, som bruges til forebyggelse og behandling af infektioner såsom tuberkulose (TB))
- syreneutraliserende midler eller protonpumpehæmmere (bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær)
- fosfatbindere (bruges til mennesker med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat til blodet).
- antibiotika (bruges til behandling af bakterielle infektioner)
- isavuconazol (bruges til behandling af svampeinfektioner)
- telmisartan (bruges til behandling af forhøjet blodtryk)

Vacciner

Hvis du skal vaccineres (med en levende vaccine), mens du tager Myclausen, skal du tale med lægen eller apoteketspersonalet først. Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må få.

Du må ikke give blod under behandling med Myclausen og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med Myclausen og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

Brug af Myclausen sammen med mad og drikke

Indtagelse af mad og drikke har ingen virkning på din behandling med Myclausen.

Prævention hos kvinder, som tager Myclausen

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager Myclausen, herunder:

- Før du starter med at tage Myclausen
- Under hele behandlingen med Myclausen
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage Myclausen.

Tal med din læge om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for prævention er bedre, da dette vil gøre risikoen for utilsigtet graviditet mindre. **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Du kan ikke blive gravid, hvis én eller flere af følgende tilstande gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid)
- Dine æggeledere og begge æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi)
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi)
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder
- Du er barn eller teenager og endnu ikke har fået menstruation.

Prævention hos mænd, som tager Myclausen

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det, at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage Myclausen.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici og alternative behandlinger.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, tror, du kan være gravid, eller planlægger at få et barn, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet for vejledning, inden du tager denne medicin. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- du planlægger at blive gravid
- du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid
- hvis du har sex uden at anvende effektiv prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen, indtil du ser lægen.

Graviditet

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50%) og svære misdannelser (23-27%) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at

sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

Amning

Tag ikke Myclausen, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Myclausen påvirker i moderat grad din evne til at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner. Hvis du oplever døsighed, følelsesløshed eller forvirring, bør du tale med din læge eller sygeplejerske, og vente med at køre bil eller bruge værktøj eller maskiner til du har fået det bedre.

Myclausen indeholder natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. kapsel, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

3. Sådan skal du tage Myclausen

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Dosis afhænger af, hvilken transplantation du har fået udført. De sædvanlige doser er vist nedenfor. Behandlingen skal fortsætte så længe, at du har behov, for at forhindre afstødning det transplanterede organ.

Nyretransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 3 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 8 kapsler (2 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om aftenen.

Børn 2-18 år

- Dosis er afhængig af barnets størrelse.
- Lægen vil beregne den mest hensigtsmæssige dosis ud fra barnets højde og vægt (legemsoverfladeareal – målt som kvadratmeter eller "m²"). Den anbefalede dosis er 600 mg/m² to gange daglig.

Hjertetransplantation

Voksne

- Den første dosis gives inden for 5 dage efter transplantationen.
- Den daglige dosis er 12 kapsler (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 6 kapsler om morgenen og derefter 6 kapsler om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af Myclausen til hjertetransplanterede børn.

Levertransplantation

Voksne

- Du får tidligst den første dosis Myclausen til indtagelse gennem munden 4 dage efter transplantationen. Du skal også være i stand til at indtage medicin gennem munden.
- Den daglige dosis er 12 kapsler (3 g af medicinen) indtaget som 2 separate doser.
- Tag 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om aftenen.

Børn

- Der er ingen information om brug af Myclausen til levertransplanterede børn.

Indtagelse af Myclausen

- Synk kapslerne hele med et glas vand
- Du må ikke knuse eller brække kapslerne over
- Indtag ikke kapsler, der er åbne eller gået itu.

Undgå at pulver fra itugåede kapsler kommer i kontakt med dine øjne eller mund.

- Hvis dette sker, skal du skylle med rigeligt vand.

Undgå at pulver fra itugående kapsler kommer i kontakt med din hud.

- Hvis dette sker, skal du vaske området grundigt med vand og sæbe.

Hvis du har taget for mange Myclausen

Hvis du tager flere Myclausen, end du har fået besked på, skal du straks tale med en læge eller tage på sygehuset. Det skal du også gøre, hvis en anden ved et uheld har indtaget din medicin. Tag pakningen med.

Hvis du har glemt at tage Myclausen

Hvis du på noget tidspunkt glemmer at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Myclausen

Stop ikke med at tage Myclausen, medmindre lægen har bedt dig om det. Hvis du stopper behandlingen, kan du øge risikoen for afstødning af det transplanterede organ.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tal med en læge med det samme, hvis du bemærker nogen af nedenstående alvorlige bivirkninger – du kan have brug for øjeblikkelig lægehjælp:

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen
- du uden grund får blå mærker eller bløder
- du får udslæt, opsvulmning af ansigtet, læber, tunge eller hals med åndedrætsbesvær – der kan være tale om en alvorlig allergisk reaktion over for medicinen (såsom anafylaksi, angioødem).

Sædvanlige problemer

Nogle af de mere sædvanlige problemer er diarré, færre hvide eller røde blodlegemer i blodet, infektion og opkastning. Lægen vil tage blodprøver regelmæssigt for at tjekke for ændringer i:

- antallet af blodceller eller tegn på infektion

Børn kan have en større risiko end voksne for at få visse bivirkninger. Disse inkluderer diarré, infektioner, færre hvide og røde blodlegemer i blodet.

Bekæmpelse af infektioner

Myclausen nedsætter kroppens forsvar. Dette forhindrer afstødning af det transplanterede organ, men bevirker også, at din krop ikke er så god til at bekæmpe infektioner som normalt. Dette betyder, at du kan være modtagelig for flere infektioner end normalt. Dette inkluderer infektioner i hjernen, huden, munden, maven og tarmene, lungerne og urinvejene.

Lymfe- og hudkræft

Som det kan forekomme hos patienter, der tager denne type medicin (immunsuppressiva), har et meget lille antal patienter, der får Myclausen udviklet kræft i lymfevæv og hud.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger, som kan påvirke hele din krop. Disse inkluderer alvorlige allergiske reaktioner (såsom anafylaksi, angioødem), feber, træthedsfølelse, søvnbesvær, smerter (såsom smerter i maven, brystkassen, led eller muskler), hovedpine, influenzasymptomer og opsvulmen.

Andre bivirkninger kan omfatte:

Hudlidelser såsom:

- akne, forkølelsessår, helvedesild (herpes zoster), øget hudvækst, hårtab, udslæt, kløe.

Urinvejslidelser såsom:

- blod i urinen.

Lidelser i mave-tarm-kanalen **og i munden** såsom:

- hævede gummer og sår i mundhulen
- betændelse i bugspytkirtlen, tarmen eller maven
- sygdomme i tarmen eller maven inklusive blødning
- leversygdomme
- diarré, forstoppelse, kvalme, fordøjelsesbesvær, appetitløshed, luft i maven.

Lidelser i **nervesystemet** såsom:

- svimmelhed, døsighed eller følelsesløshed
- rysten, muskelkramper, kramper
- følelse af angst eller depression, ændringer i dit humør eller dine tanker.

Lidelser i hjerte **og blodkar** såsom:

- ændringer i blodtrykket, øget hjerterytme, udvidelse af blodkar

Lungelidelser såsom:

- lungebetændelse, bronkitis
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor luftvejene i lungerne er unormalt udvidede) eller lungefibrose (ardannelse i lungerne). Tal med din læge, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed
- vand i lungerne eller inde i brysthulen
- problemer med bihulerne.

Andre lidelser såsom:

- vægttab, urinsyreigt, forhøjet blodsukker, blødning, blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på karton og blisterkort. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Smid ikke nogen form for medicin ud via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester, du ikke længere bruger. Disse foranstaltninger vil bidrage til

at beskytte miljøet..

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Myclausen indeholder

Aktivt stof: mycophenolatmofetil. Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

Øvrige indholdsstoffer:

Kapsler:

Prægelatineret stivelse (majs), croscarmellosesodium, povidon (K-30), magnesiumstearat

Kapselskallen:

Gelatine, titandioxid (E 171)

Udseende og pakningsstørrelser

Hvide, aflange kapsler.

Myclausen 250 mg kapsler leveres i PVC-aluminium blisterkort indeholdende 10 kapsler. Hver karton indeholder enten 100 eller 300 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Tyskland

Fremstiller

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Myclausen, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-11

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-11

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-11

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-11

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-11

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-11

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-11

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-11

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-11

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-11

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος & 3ος
όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-11

Latvija
Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-11

United Kingdom (Northern Ireland)
Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-11

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

De kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre, er PRAC's videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige data vedrørende udskillelse af mycophenolsyre i modermælk fra litteraturen, vurderer PRAC, at udskillelse af mycophenolsyre i modermælk i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for centralt godkendte lægemidler indeholdende mycophenolatmofetil, mycophenolsyre, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter gennemgang af PRAC's anbefalinger, tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for anbefalingerne.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre er CHMP af den opfattelse, at *benefit/risk*-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder mycophenolatmofetil, mycophenolsyre forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelserne ændres.