

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Myclausen 500 mg filmdragerade tabletter.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

För den fullständiga förteckningen över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Vita, runda, filmdragerade tabletter.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Myclausen är avsett för vuxna samt barn och ungdomar i åldern 2 till 18 år i kombination med ciklosporin och kortikosteroider som profylax mot akut transplantatavstötning hos patienter som fått ett allogent njur-, hjärt- eller levertransplantat.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

##### Njurtransplantation

###### *Vuxna*

Den orala dosen av Myclausen bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

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

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

###### *Pediatrik population < 2 år*

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

##### Hjärttransplantation

###### *Vuxna*

Den orala dosen av Myclausen bör initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation. Normaldosering vid hjärttransplantation är 1,5 g 2 gånger dagligen (3 g/dygn).

### *Pediatrik population*

Data saknas för hjärttransplanterade barn.

### Levertransplantation

#### *Vuxna*

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

### *Pediatrik population*

Data saknas för levertransplanterade barn.

### Särskilda patientgrupper

#### Äldre

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

### Nedsatt njurfunktion

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

### Kraftigt nedsatt leverfunktion

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

### Behandling vid transplantatavstötning

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

### Administreringsätt

Oral administrering.

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

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör Myclausen tabletter inte krossas.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Myclausen ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot Myclausen har iakttagits (se avsnitt 4.8).
- Myclausen ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- Myclausen-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.6).

- Myclausen ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).
- Myclausen ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive Myclausen, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel.

Som allmänt råd bör patienter, för att minska risken för hudcancer, utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

##### Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Myclausen, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering, såsom reaktivering av hepatit B eller hepatit C och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati, PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med förvärrad njurfunktion eller neurologiska symtom.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som fått Mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från Mykofenolatmofetil till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att IgG-värdena i serum återgick till normala nivåer. Immunoglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med Mykofenolatmofetil och som utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

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

##### Blodet och immunsystemet

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

Fall av ren erythrocyt aplasi (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med

mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för mykofenolatmofetil-inducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om Myclausen-behandlingen upphör. Hos mottagare av transplanterat ska förändringar i Myclausen-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

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

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

### Gastrointestinalt

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

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

### Interaktioner

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

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

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

### Särskilda patientgrupper

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

### Teratogena effekter

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

### Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

På grund av robusta kliniska bevis som visar på en hög risk för missfall och medfödda missbildningar när mykofenolatmofetil används vid graviditet ska alla åtgärder vidtas för att undvika graviditet under

behandling. Därför måste fertila kvinnor använda minst en tillförlitlig form av preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan Myclausen-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra för att minska risken för misslyckad preventivmedelsanvändning och oavsiktlig graviditet.

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

#### Utbildningsmaterial

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

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

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

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

#### Aciklovir

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

#### Antacida och protonpumpshämmare (PPI)

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

#### Kolestyramin

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

#### Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet

Försiktighet bör iakttagas med läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet på grund av risken för en minskad effekt av Myclausen.

### Ciklosporin A

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

### Telmisartan

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

### Ganciklovir

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

### Orala preventivmedel

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

### Rifampicin

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

### Sevelamer

Vid samtidig administrering av mykofenolatmofetil och sevelamer noterades en minskning av  $C_{\max}$  med 30 % och AUC (0-12 tim) med 25 % för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att Myclausen administreras minst en timme före eller tre timmar efter intag av sevelamer för att minimera effekten på absorptionen av MPA. Det finns inga data för mykofenolatmofetil med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

### Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

### Norfloxacin och metronidazol

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

### Ciprofloxacin och amoxicillin plus klavulansyra

Reduktioner i predos (dalvärde) MPA-koncentrationer på cirka 50 % har rapporterats hos mottagare av

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

#### Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på mykofenolatmofetil och takrolimus påverkades inte AUC och  $C_{max}$  av MPA, den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20-procentig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av mykofenolatmofetil (1,5 g 2 gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4).

#### Andra interaktioner

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

#### Levande vacciner

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

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

#### Fertila kvinnor

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

#### Graviditet

Myclausen är kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.3).

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

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

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

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

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för Myclausen i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditet. Följande missbildningar var de vanligast rapporterade:

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

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

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

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

### Amning

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

### Män

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

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

Därför rekommenderas följande försiktighetsåtgärder: sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel under tiden den manliga

patienten behandlas och i minst 90 dagar efter att mykofenolatmofetil avslutats. Fertila manliga patienter ska göras medvetna om och diskutera de potentiella riskerna med att bli far med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

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

Inga studier har utförts. Den farmakodynamiska profilen och de biverkningar som har rapporterats tyder på att en trafikvarning i samband med Myclausen-behandling är obefogad.

#### 4.8 Biverkningar

##### Följande biverkningar avser biverkningar rapporterade från kliniska prövningar

De viktigaste biverkningarna i samband med administrering av mykofenolatmofetil i kombination med ciklosporin och kortikosteroider är diarré, leukopeni, sepsis och kräkningar samt en ökad frekvens av vissa infektioner (se avsnitt 4.4).

##### *Maligniteter*

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4). Lymfproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 0,6 % av de patienter som erhållit mykofenolatmofetil (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under ett år. Hudcancer (exkl. melanom) inträffade hos 3,6 % av patienterna; andra typer av maligniteter förekom hos 1,1 % av patienterna. Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter påvisade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

##### *Opportunistiska infektioner*

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter och kan relateras till totalimmunosuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektioner hos patienter som erhållit mykofenolatmofetil (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, CMV viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5 %.

##### *Pediatrik population*

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

##### *Äldre*

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

##### *Övriga biverkningar*

I tabell nedan redovisas de biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till mykofenolatmofetil, som rapporterats hos ≥ 1/10 och hos ≥ 1/100 till < 1/10 av patienterna som behandlats med mykofenolatmofetil i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier.

#### **Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i**

## kombination med ciklosporin och kortikosteroider i kliniska njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier

Inom klassificeringen av organsystem redovisas biverkningarna under rubriker som anger frekvensområde med följande kategorier: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ), ej känd (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanlig	Sepsis, gastrointestinal candidainfektion, urinvägsinfektion, herpes simplex, herpes zoster
	Vanlig	Pneumoni, influensa, luftvägsinfektion, candidainfektion i luftvägarna, gastrointestinal infektion, candidainfektion, gastroenterit, infektion, bronkit, faryngit, sinuit, hudsvamp, candidainfektion i huden, vaginal candidainfektion, rinit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudcancer, godartad hudtumör
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Leukopeni, trombocytopeni, anemi
	Vanlig	Pancytopeni, leukocytos
Metabolism och nutrition	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Acidos, hyperkalemi, hypokalemi, hyperglykemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperurikemi, gikt, anorexi
Psykiska störningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Agitation, förvirringstillstånd, depression, ångest, onormala tankar, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Krampanfall, hypertension, tremor, sömnlöshet, muskelsvaghetsyndrom, yrsel, huvudvärk, parestesi, smakstörning
Hjärtat	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Utgjutning i lungsäcken, dyspné, hosta
Mag-tarmkanalen	Mycket vanlig	Kräkning, magsmärtor, diarré, illamående
	Vanlig	Gastrointestinal blödning, peritonit, ileus, kolit, magsår, duodenalsår, gastrit, esofagit, stomatit, obstipation, dyspepsi, flatulens, rapning
Lever och gallvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hepatit, ikterus, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudhypertrofi, hudutslag, akne, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Artralgi
Njurar och urinvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Nedsatt njurfunktion

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Ödem, feber, frossbrytningar, smärta, sjukdomskänsla, asteni
Undersökningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Förhöjda leverenzym, förhöjt blodkreatinin, förhöjt LDH (laktatdehydrogenas) i blodet, förhöjd blodurea, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Observera: 501 (2 g mykofenolatmofetil per dag), 289 (3 g mykofenolatmofetil per dag) och 277 (2 g intravenöst/3 g oralt mykofenolatmofetil per dag) patienter behandlades i fas III-studier för profylax mot avstötning vid njur-, hjärt- respektive levertransplantation.

#### Följande biverkningar avser erfarenheter av biverkningar efter marknadsintroduktion

De typer av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av mykofenolatmofetil är desamma som setts i de kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudierna. Tillkomna biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen beskrivs nedan med frekvensen angiven i parentes om den är känd.

#### Gastrointestinala

Gingivalhyperplasi ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), kolit inklusive cytomegaloviruskolit ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), pankreatit ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) och villi intestinales atrofi.

#### Infektioner

Allvarliga och livshotande infektioner inkluderande meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakterieinfektion. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil.

Agranulocytos ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ) och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får Myclausen (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssuppression har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil, i några fall med dödligt förlopp.

#### Blodet och lymfsystemet

Fall av ren erythrocytopeni (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4).

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

#### Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

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

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

#### Medfödda störningar

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

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros hos

patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna (ingen känd frekvens).

#### Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel (ingen känd frekvens).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA06.

#### Verkningsmekanism

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

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliseras mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan mykofenolatmofetils immunsupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförsel, baserat på MPA AUC, är 94 % räknat i förhållande till intravenös mykofenolatmofetil. Intag av föda hade ingen effekt på den totala absorptionen (MPA-AUC) av mykofenolatmofetil vid doseringen 1,5 g 2 gånger dagligen till njurtransplantationspatienter. Maximal plasmakoncentration av MPA minskade dock med 40 % vid intag av föda. Mykofenolatmofetil kan överhuvudtaget inte uppmätas i plasma efter peroral

administrering.

### Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökning av plasmakoncentrationen av MPA ca. 6–12 tim efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en ca. 40-procentig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation.

Vid kliniskt relevanta koncentrationer är 97 % av MPA bundet till plasmaalbumin.

### Metabolism

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

### Eliminering

En försumbar mängd av substansen (< 1 % av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil återfanns, varav 93 % i urin och 6 % i feces. Större delen (ca 87 %) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

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

MPAs disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och ”multidrug resistance-associated protein 2” (MRP2) är involverade i MPAs disposition; OATP isoformer, MRP2 och ”breast cancer resistance protein” (BCRP) är transportörer förknippade med glukuronidernas biliära utsöndring. ”Multidrug resistance protein 1” (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsad till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

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

### Särskilda patientgrupper

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av  $AUC_{0-12\text{ tim}}$  för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan  $AUC_{0-12\text{ tim}}$  för MPAG var 2–3 gånger högre i den förra gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal

transplantatfunktion. Dosjustering av Myclausen verkar inte vara nödvändig.

#### Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades ej MPA-glukuronideringsförmågan. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallcirros, kan emellertid ge en annan effekt.

#### Pediatrisk population

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

#### Äldre

På äldre patienter (≥65 år) är farmakokinetiken av mykofenolatmofetil ej formellt utvärderad.

#### Orala preventivmedel

Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 4.5). En studie på samtidig behandling med mykofenolatmofetil (1 g 2 ggr dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg till 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg till 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av mykofenolatmofetil på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bräck i diafragma och navel) utan att ämnet var toxiskt för mödrarna. Systemexponeringen

vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) hos njurtransplanterade patienter och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (3 g/dygn) hos hjärttransplanterade patienter (se avsnitt 4.6).

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råtta, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn). Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 4.8).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Povidon (K-30)  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

#### Tablethölje

Polyvinylalkohol (partiellt hydrolyserad)  
Titandioxid (E 171)  
Makrogol 3000  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-aluminiumblister som innehåller 10 filmdragerade tabletter.

Varje kartong innehåller antingen 50 eller 150 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/647/001-002

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

Datum för det första godkännandet: 7 oktober 2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 27 maj 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myclausen 250 mg hårda kapslar.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

För den fullständiga förteckningen över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård  
Avlånga, vita kapslar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Myclausen är avsett för vuxna samt barn och ungdomar i åldern 2 till 18 år i kombination med ciklosporin och kortikosteroider som profylax mot akut transplantatavstötning hos patienter som fått ett allogent njur-, hjärt- eller levertransplantat.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

##### Njurtransplantation

###### *Vuxna*

Den orala dosen av Myclausen bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Normaldosering är 1 g 2 gånger dagligen (2 g/dygn).

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

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

###### *Pediatrik population < 2 år*

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

##### Hjärttransplantation

###### *Vuxna*

Den orala dosen av Myclausen bör initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation. Normaldosering

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

#### *Pediatrik population*

Data saknas för hjärttransplanterade barn.

#### Levertransplantation

##### *Vuxna*

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

#### *Pediatrik population*

Data saknas för levertransplanterade barn.

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre

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

##### Nedsatt njurfunktion

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

##### Kraftigt nedsatt leverfunktion

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

##### Behandling vid transplantatavstötning

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

#### Administreringssätt

Oral administrering.

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

- Myclausen ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot Myclausen har iakttagits (se avsnitt 4.8).
- Myclausen ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se

avsnitt 4.6).

- Myclausen-behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Myclausen ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).
- Myclausen ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive Myclausen, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel.

Som allmänt råd bör patienter, för att minska risken för hudcancer, utsättas för solljus och UV-ljus i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

##### Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Myclausen, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering, såsom reaktivering av hepatit B eller hepatit C och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati, PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med förvärrad njurfunktion eller neurologiska symtom.

Det finns rapporter om hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som fått Mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några fall resulterade byte från Mykofenolatmofetil till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att IgG-värdena i serum återgick till normala nivåer. Immunoglobulin i serum bör kontrolleras hos patienter som behandlas med Mykofenolatmofetil och som utvecklar återkommande infektioner. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn till den kraftiga cytostatiska effekt som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

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

##### Blodet och immunsystemet

Patienter som behandlas med Myclausen bör kontrolleras med avseende på neutropeni, som kan sättas i samband med Myclausen som sådant, annan samtidig medicinering, virusinfektioner eller en kombination av dessa faktorer. Patienter som tar Myclausen bör kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om neutropeni

utvecklas (antalet neutrofila  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) så är det lämpligt att göra ett avbrott i eller upphöra med behandlingen.

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

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

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

### Gastrointestinalt

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

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

### Interaktioner

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

Myclausen bör inte ges i kombination med azatioprin eftersom studier med denna kombinationsbehandling saknas.

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

### Särskilda patientgrupper

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

### Teratogena effekter

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

### Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

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

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

### Utbildningsmaterial

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

### Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

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

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

### Aciklovir

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

### Antacida och protonpumpshämmare (PPI)

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

### Kolestyramin

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

### Läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet

Försiktighet bör iakttagas med läkemedel som påverkar det enterohepatiska kretsloppet på grund av risken för en minskad effekt av Myclausen.

### Ciklosporin A

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

### Telmisartan

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

### Ganciklovir

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

### Orala preventivmedel

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

### Rifampicin

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

### Sevelamer

Vid samtidig administrering av mykofenolatmofetil och sevelamer noterades en minskning av  $C_{\max}$  med 30 % och AUC (0-12tim) med 25 % för MPA utan några kliniska konsekvenser (dvs transplantatavstötning). Det rekommenderas dock att Myclausen administreras minst en timme före eller tre timmar efter intag av sevelamer för att minimera effekten på absorptionen av MPA. Det finns inga data för mykofenolatmofetil med andra fosfatbindande läkemedel förutom sevelamer.

### Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

### Norfloxacin och metronidazol

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

mykofenolatmofetil.

#### Ciprofloxacin och amoxicillin plus klavulansyra

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

#### Takrolimus

Hos levertransplanterade patienter som sattes in på mykofenolatmofetil och takrolimus påverkades inte AUC och  $C_{max}$  av MPA, den aktiva metaboliten till mykofenolatmofetil, signifikant vid samtidig administrering med takrolimus. Däremot förelåg en ca 20-procentig ökning av AUC för takrolimus när multipla doser av mykofenolatmofetil (1,5 g 2 gånger/dygn) gavs till levertransplanterade patienter som också tog takrolimus. Hos njurtransplanterade patienter verkar emellertid inte takrolimuskoncentrationerna ändras av mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4).

#### Andra interaktioner

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

#### Levande vacciner

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

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

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

#### Fertila kvinnor

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

#### Graviditet

Myclausen är kontraindicerat under graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning vid graviditet (se avsnitt 4.3).

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

Innan behandling med Myclausen startar ska fertila kvinnor ha två negativa graviditetstest från serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml för att utesluta att fostret oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Det rekommenderas att det andra testet ska göras 8-10 dagar efter det första testet. Vid transplantation från en avliden donator, om det inte är möjligt att genomföra två tester med 8-10 dagars mellanrum innan behandlingen startar (på grund av tidpunkten för tillgång av transplantatorgan), måste ett graviditetstest göras direkt innan behandlingen startar och ett ytterligare

test 8-10 dagar senare. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t ex om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten från alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienter skall rådas att omedelbart vända sig till sin läkare vid konstaterad graviditet.

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

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

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för Myclausen i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditet. Följande missbildningar var de vanligast rapporterade:

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

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi;
- Kongenital choroid plexus cysta;
- Septum pellucidum agenesi;
- Ageneser av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

### Amning

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

### Män

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

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

uteslutas.

Därför rekommenderas följande försiktighetsåtgärder: sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel under tiden den manliga patienten behandlas och i minst 90 dagar efter att mykofenolatmofetil avslutats. Fertila manliga patienter ska göras medvetna om och diskutera de potentiella riskerna med att bli far med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

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

Inga studier har utförts. Den farmakodynamiska profilen och de biverkningar som har rapporterats tyder på att en trafikvarning i samband med Myclausen-behandling är obefogad.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Följande biverkningar avser biverkningar rapporterade från kliniska prövningar

De viktigaste biverkningarna i samband med administrering av mykofenolatmofetil i kombination med ciklosporin och kortikosteroider är diarré, leukopeni, sepsis och kräkningar samt en ökad frekvens av vissa infektioner (se avsnitt 4.4).

##### *Maligniteter*

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4). Lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 0,6 % av de patienter som erhållit mykofenolatmofetil (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under ett år. Hudcancer (exkl. melanom) inträffade hos 3,6 % av patienterna; andra typer av maligniteter förekom hos 1,1 % av patienterna. Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter påvisade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

##### *Opportunistiska infektioner*

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter och kan relateras till totalimmunosuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektioner hos patienter som erhållit mykofenolatmofetil (2 eller 3 g/dygn) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, CMV viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5 %.

##### *Pediatrik population*

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

##### Äldre patienter

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

##### *Övriga biverkningar*

I tabell nedan redovisas de biverkningar, troligen eller möjligen relaterade till mykofenolatmofetil,

som rapporterats hos  $\geq 1/10$  och hos  $\geq 1/100$  till  $< 1/10$  av patienterna som behandlats med mykofenolatmofetil i kontrollerade njur-(data på 2 g), hjärt- eller levertransplantationsstudier.

### **Biverkningar som rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med ciklosporin och kortikosteroider i kliniska njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier**

Inom klassificeringen av organsystem redovisas biverkningarna under rubriker som anger frekvensområde med följande kategorier: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ), vanlig ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ), ej känd (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanlig	Sepsis, gastrointestinal candidainfektion, urinvägsinfektion, herpes simplex, herpes zoster
	Vanlig	Pneumoni, influensa, luftvägsinfektion, candidainfektion i luftvägarna, gastrointestinal infektion, candidainfektion, gastroenterit, infektion, bronkit, faryngit, sinuit, hudsvamp, candidainfektion i huden, vaginal candidainfektion, rinit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudcancer, godartad hudtumör
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanlig	Leukopeni, trombocytopeni, anemi
	Vanlig	Pancytopeni, leukocytos
Metabolism och nutrition	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Acidos, hyperkalemi, hypokalemi, hyperglykemi, hypomagnesemi, hypokalcemi, hyperkolesterolemi, hyperlipidemi, hypofosfatemi, hyperurikemi, gikt, anorexi
Psykiska störningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Agitation, förvirringstillstånd, depression, ångest, onormala tankar, sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Krampanfall, hypertension, tremor, sömnlöshet, muskelsvaghetssyndrom, yrsel, huvudvärk, parestesi, smakstörning
Hjärtat	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Takykardi
Blodkärl	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hypotension, hypertension, vasodilatation
Andningsvägar bröstorg och mediastinum	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Utgjutning i lungsäcken, dyspné, hosta
Mag-tarmkanalen	Mycket vanlig	Kräkning, magsmärtor, diarré, illamående
	Vanlig	Gastrointestinal blödning, peritonit, ileus, kolit, magsår, duodenalsår, gastrit, esofagit, stomatit, obstipation, dyspepsi, flatulens, rapning
Lever och gallvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hepatit, ikterus, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Hudhypertrofi, hudutslag, akne, alopeci

Klassificering av organsystem		Biverkningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Artralgi
Njurar och urinvägar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Nedsatt njurfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Ödem, feber, frossbrytningar, smärta, sjukdomskänsla, asteni
Undersökningar	Mycket vanlig	-
	Vanlig	Förhöjda leverenzym, förhöjt blodkreatinin, förhöjt LDH (laktatdehydrogenas) i blodet, förhöjd blodurea, ökning av alkaliska fosfataser i blodet, viktökning

Observera: 501 (2 g mykofenolatmofetil per dag), 289 (3 g mykofenolatmofetil per dag) och 277 (2 g intravenöst/3 g oralt mykofenolatmofetil per dag) patienter behandlades i fas III-studier för profylax mot avstötning vid njur-, hjärt- respektive levertransplantation.

#### Följande biverkningar avser erfarenheter av biverkningar efter marknadsintroduktion

De typer av biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen av mykofenolatmofetil är desamma som setts i de kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudierna. Tillkomna biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen beskrivs nedan med frekvensen angiven i parentes om den är känd.

#### Gastrointestinala

Gingivalhyperplasi ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), kolit inklusive cytomegaloviruskolit ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), pankreatit ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ) och villi intestinales atrofi.

#### Infektioner

Allvarliga och livshotande infektioner inkluderande meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakterieinfektion. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil.

Agranulocytos ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ) och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får Myclausen (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssuppression har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil, i några fall med dödligt förlopp.

#### Blodet och lymfsystemet

Fall av ren erythrocytopeni (PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4).

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomaly, har observerats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrade neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en "vänsterförskjutning" ("left shift") i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får mykofenolatmofetil.

#### Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

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

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

#### Medfödda störningar

Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som

exponerats för Myclausen i kombination med andra immunsuppressiva medel, se avsnitt 4.6.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och pulmonell fibros hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna (ingen känd frekvens).

#### Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel (ingen känd frekvens).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### **4.9 Överdoser**

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen. I flera av dessa fall rapporterades inga biverkningar. I de överdoseringsfall där biverkningar rapporterats faller dessa biverkningar inom ramen för läkemedlets kända säkerhetsprofil.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA06.

#### Verkningsmekanism

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

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Efter peroral administrering absorberas mykofenolatmofetil snabbt och fullständigt. Presystemiskt metaboliseras mykofenolatmofetil fullständigt till den aktiva metaboliten, MPA. Baserat på den förebyggande effekten mot akuta avstötningar i samband med njurtransplantationer kan mykofenolatmofetils immunsupprimerande effekt korreleras till MPA koncentrationen. Den genomsnittliga biotillgängligheten av mykofenolatmofetil efter peroral tillförsel, baserat på MPA

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

### Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningar i plasmakoncentrationen av MPA ca 6–12 tim efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en ca 40-procentig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation.

Vid kliniskt relevanta koncentrationer är 97 % av MPA bundet till plasmaalbumin.

### Metabolism

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

### Eliminering

En försumbar mängd av substansen (< 1 % av dosen) utsöndras via urinen som MPA. Hela mängden vid oral administrering av radioaktivt märkt mykofenolatmofetil återfanns, varav 93 % i urin och 6 % i feces. Större delen (ca 87 %) av den givna dosen utsöndrades i urin som MPAG.

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

MPAs disposition är beroende av flera transportörer. Organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) och ”multidrug resistance-associated protein 2” (MRP2) är involverade i MPAs disposition; OATP isoformer, MRP2 och ”breast cancer resistance protein” (BCRP) är transportörer förknippade med glukuronidernas biliära utsöndring. ”Multidrug resistance protein 1” (MDR1) kan också transportera MPA, men dess bidrag verkar vara begränsad till absorptionsprocessen. I njurarna kan MPA och dess metaboliter kraftigt interagera med renala anjontransportörer.

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

### Särskilda patientgrupper

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Försenad start av renal transplantatfunktion

Patienter med försenad start av den renala transplantatfunktionen hade ett medelvärde av  $AUC_{0-12\text{ tim}}$  för MPA som var jämförbart med värdet hos patienter utan försenad start av transplantatfunktionen, medan  $AUC_{0-12\text{ tim}}$  för MPAG var 2–3 gånger högre i den förra gruppen. En övergående ökning av den fria fraktionen och plasmakoncentrationen av MPA kan förekomma hos patienter med försenad renal transplantatfunktion. Dosjustering av Myclausen verkar inte vara nödvändig.

#### Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros påverkades ej MPA-glukuronideringsförmågan. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallcirros, kan emellertid ge en annan effekt.

#### Pediatrik population

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

#### Äldre

På äldre patienter ( $\geq 65$  år) är farmakokinetiken av mykofenolatmofetil ej formellt utvärderad.

#### Patienter som tar o rala preventivmedel

Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 4.5). En studie på samtidig behandling med mykofenolatmofetil (1 g 2 ggr dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg till 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg till 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av mykofenolatmofetil på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunosuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av LH, FSH och progesteron påverkades inte signifikant.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

I teratologiska studier på råttor och kaniner noterades resorption av foster och missbildningar vid 6 mg/kg/dygn för råttor (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) och vid 90 mg/kg/dygn för kaniner (inkluderande kardiovaskulära och renala anomalier så som ektopisk placering av hjärta och njurar samt bråck i diafragma och navel) utan att ämnet var toxiskt för mödrarna. Systemexponeringen vid denna dos var ungefär hälften av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) hos njurtransplanterade patienter och cirka en tredjedel av den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (3 g/dygn) hos hjärttransplanterade patienter (se avsnitt 4.6).

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råttor, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn). Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 4.8).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Pregelatiniserad majsstärkelse  
Kroskarmellosnatrium  
Povidon (K-30)  
Magnesiumstearat

#### Kapselhölje

Gelatin  
Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-aluminiumblister som innehåller 10 hårda kapslar.

Varje kartong innehåller antingen 100 eller 300 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/647/003-004

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

Datum för det första godkännandet: 7 oktober 2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 27 maj 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehåll och format av utbildningsprogrammet och ett uppföljande formulär vid graviditet, inklusive kommunikationskanaler, distributionsformer och eventuellt andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal och patienter blir uppmärksamma på teratogeniciteten och mutageniciteten, behovet av graviditetstester innan behandling startar med Myclausen, kravet på preventivmedel för både manliga och kvinnliga patienter och vilka åtgärder som ska vidtas i händelse av graviditet under behandling med Myclausen.

Innehavaren av godkännandet för försäljning i varje medlemsstat där Myclausen marknadsförs ska förse hälso- och sjukvårdspersonal och patienter som förväntas förskriva, lämna ut eller använda Myclausen med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Information till patienter

Utbildningsmaterialet till hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla:

- Produktresumé
- Vägledning till hälso- och sjukvårdspersonal

Informationen till patienter ska innehålla:

- Bipacksedel

- Vägledning till patienter

Utbildningsmaterialen ska implementeras inom fyra månader efter att denna procedur är avslutad och ska innehålla följande nyckelelement:

Separata vägledningar för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter ska tillhandahållas. För patienter ska texten på lämpligt sätt vara uppdelad för män och kvinnor. Vägledningarna ska omfatta följande delar:

- En inledning i varje vägledningsdokument ska informera läsaren att syftet med vägledningen är att berätta för dem att fetal exponering måste undvikas och hur risken för medfödda missbildningar och missfall associerade till mykofenolatmofetil ska minimeras. Den ska förklara att trots att denna vägledning är mycket viktig, ger den inte fullständig information om mykofenolatmofetil och att produktresumén (hälso- och sjukvårdspersonal) och bipacksedeln (patienter) som medföljer läkemedlet också måste läsas noggrant.
- Bakgrundsinformation om mykofenolatmofetils teratogenicitet och mutagenicitet hos människa. Detta avsnitt kommer att innehålla viktig bakgrundsinformation angående mykofenolatmofetils teratogenicitet och mutagenicitet. Den kommer att innehålla detaljerad information om vilken typ av risk och dess omfattning i enlighet med den information som ges i produktresumén. Informationen i detta avsnitt kommer att underlätta för att få en korrekt förståelse för risken och förklara motivet för efterföljande graviditetsförebyggande åtgärder. Vägledningarna ska också nämna att patienter inte ska ge detta läkemedel till någon annan.
- Rådgivning till patienter: Detta avsnitt kommer att betona vikten av en grundlig, informativ och pågående dialog mellan patient och hälso- och sjukvårdspersonal om riskerna med graviditet i samband med mykofenolatmofetil och de relevanta minimeringsstrategierna inklusive alternativa behandlingsval, om tillämpligt. Behovet av att planera en graviditet kommer att belysas.
- Behovet att undvika fetal exponering: Krav på användning av preventivmedel för fertila patienter innan, under och efter behandling med mykofenolatmofetil. Krav på användning av preventivmedel för sexuellt aktiva manliga patienter (inklusive vasektomerade män) och fertila kvinnliga patienter kommer att förklaras. Behovet att använda preventivmedel innan, under och efter behandling med mykofenolatmofetil inklusive uppgifter om hur länge preventivmedel måste användas efter avslutad behandling kommer att anges tydligt.

Dessutom kommer texten för kvinnor att förklara kraven för graviditetstest innan och under behandling med mykofenolatmofetil, inklusive rekommendation om två negativa graviditetstest innan behandlingen startar och betydelsen av tidpunkten för dessa test. Behovet av efterföljande graviditetstester under behandlingen kommer också att förklaras.

- Råd om att patienter inte ska lämna blod under behandling eller under minst 6 veckor efter det att behandling med mykofenolat upphört. Dessutom ska män inte donera sperma under behandling eller under 90 dagar efter behandling med mykofenolat upphört.

Råd om åtgärder om graviditet inträffar eller misstänks under eller kort efter behandling med mykofenolatmofetil. Patienter kommer att informeras om att de inte ska sluta ta mykofenolatmofetil men att de omedelbart måste kontakta läkare. Det kommer att förklaras att korrekta åtgärder, baserat på en individuell nytta-riskbedömning, kommer att fastställas från fall till fall genom en diskussion mellan behandlande läkare och patienten.

Dessutom ska ett uppföljande formulär vid graviditet innehållande uppgifter om exponering under graviditet inklusive tidpunkter och dosering; behandlingstid, före och under graviditet; andra läkemedel som tas samtidigt; kända teratogena risker och fullständig information om medfödda missbildningar. Formuläret ska överenskommas med den nationella läkemedelsmyndigheten och implementeras inom fyra månader efter att denna procedur avslutats.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Myclausen 500 mg filmdragerade tabletter  
Mykofenolatmofetil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

50 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Myclausen filmdragerade tabletter skall hanteras försiktigt.  
Tabletterna får ej delas eller krossas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/647/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Myclausen 500 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Myclausen 500 mg filmdragerade tabletter  
Mykofenolatmofetil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

150 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Myclausen filmdragerade tabletter skall hanteras försiktigt.  
Tabletterna får ej delas eller krossas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/647/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Myclausen 500 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERFOLIE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Myclausen 500 mg filmdragerade tabletter  
Mykofenolatmofetil

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Passauer Pharma GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Myclausen 250 mg hårda kapslar  
Mykofenolatmofetil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 hårda kapslar  
300 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Myclausen kapslar skall hanteras försiktigt.  
Kapslarna får ej öppnas eller krossas. Pulvret i kapslarna får ej inandas eller komma i kontakt med huden.

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/647/003 (100 hårda kapslar)  
EU/1/10/647/004 (300 hårda kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Myclausen 250 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERFOLIE**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Myclausen 250 mg hårda kapslar  
Mykofenolatmofetil

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Passauer Pharma GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Myclausen 500 mg filmdragerade tabletter**

Mykofenolatmofetil

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Myclausen är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Myclausen
3. Hur du tar Myclausen
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Myclausen ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Myclausen är och vad det används för**

Det fullständiga namnet på ditt läkemedel är Myclausen 500 mg filmdragerade tabletter. I den här bipacksedeln används det kortare namnet Myclausen.

Myclausen innehåller mykofenolatmofetil.

- Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”immunsuppressiva medel”.
- Myclausen används för att hindra kroppen från att avstöta ett transplanterat organ.
- Njure, hjärta eller lever.
- Myclausen ska användas tillsammans med andra läkemedel:
- ciklosporin och kortikosteroider.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Myclausen**

##### **VARNING**

Mykofenolat orsakar fosterskador och missfall. Om du är kvinna och kan bli gravid måste du uppvisa ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel.

Din läkare kommer att prata med dig och ge dig skriftlig information, i synnerhet om de effekter mykofenolat har på foster. Läs informationen noggrant och följ instruktionerna. Om du inte förstår dessa instruktioner till fullo, be läkaren förklara dem igen innan du tar mykofenolat. Se även ytterligare information i detta avsnitt under ”Varningar och försiktighet” och ”Graviditet och amning”.

##### **Ta inte Myclausen**

- Om du är allergisk (överkänslig) mot mykofenolatmofetil, mykofenolatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (angivna i avsnitt 6).
- Om du är kvinna och kan bli gravid och inte har genomfört ett negativt graviditetstest innan du får ditt första recept, eftersom mykofenolat orsakar fosterskador och missfall.
- Om du är gravid, planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Om du inte använder effektivt preventivmedel (se Graviditet, användning av preventivmedel och amning).
- Om du ammar.

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Myclausen.

### **Varningar och försiktighet**

Tala omedelbart med läkare innan du tar Myclausen:

- Om du har tecken på infektion såsom feber eller halsont
- Om du får oväntade blåmärken eller blödning
- Om du har eller har haft problem med matsmältningssystemet såsom ett magsår
- Om du planerar att bli gravid eller blir gravid under tiden du använder Myclausen.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala omedelbart med läkare innan du tar Myclausen.

### **Effekt av solljus**

Myclausen minskar kroppens försvar. En följd av detta är en ökad risk för hudcancer. Begränsa mängden sol- och UV-ljus som du utsätts för. Gör det genom att:

- bära skyddande kläder som också täcker ditt huvud, nacke, armar och ben
- använda ett solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

### **Andra läkemedel och Myclausen**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana inklusive naturläkemedel. Det beror på att Myclausen kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Andra läkemedel kan också påverka hur Myclausen fungerar.

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel innan du börjar med Myclausen:

- azatioprin eller andra läkemedel som nedsätter ditt immunförsvar (ges efter en transplantationsoperation)
- kolestyramin (används vid behandling av högt kolesterol)
- rifampicin (ett antibiotikum som används för att förhindra och behandla infektioner såsom tuberkulos (tbc))
- antacida eller protonpumpshämmare (används för problem med syra i magen såsom matsmältningsproblem)
- fosfatbindande läkemedel (används av personer med kronisk njursvikt för att minska mängden fosfat som absorberas i blodet).

### **Vacciner**

Om du behöver vaccineras (med levande vaccin) under tiden du tar Myclausen, tala med läkare eller apotekspersonal först. Läkaren måste ge dig råd om vilka vacciner du kan få.

Du får inte lämna blod under behandling med Myclausen och under minst 6 veckor efter det att behandlingen avslutats. Män får inte donera sperma under behandling med Myclausen och under minst 90 dagar efter det att behandlingen avslutats.

### **Myclausen med mat och dryck**

Intag av mat och dryck har ingen effekt på behandlingen med Myclausen.

### **Graviditet, användning av preventivmedel och amning**

#### **Användning av preventivmedel hos kvinnor som tar Myclausen**

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda en effektiv preventivmetod med Myclausen. Det innefattar:

- Innan du börjar ta Myclausen
- Under hela behandlingen med Myclausen
- Under 6 veckor efter avslutad behandling med Myclausen.

Tala med din läkare om de lämpligaste preventivmedlen för dig. Det beror på din egen situation. Två former av preventivmetoder är att föredra eftersom det minskar risken för oavsiktlig graviditet.

**Kontakta omedelbart din läkare om du tror att ditt preventivmedel inte fungerat eller om du**

## **har glömt att ta dina p-piller.**

Kvinnor som uppfyller något av följande kriterier kan inte bli gravida:

- Du har passerat menopaus, d.v.s. fyllt minst 50 år och din sista menstruation var för mer än ett år sedan (om din menstruation upphört p.g.a. behandling mot cancer, finns det en chans att du kan bli gravid)
- Dina äggledare och båda äggstockarna har opererats bort (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder har opererats bort (hysterektomi)
- Dina äggstockar har slutat fungera (förtidig menopaus som fastställts av en gynekolog)
- Du har fötts med något av följande tillstånd som är sällsynta och som leder till oförmåga att bli gravid: XY genotyp, Turners syndrom eller medfödd avsaknad av livmoder
- Du är barn eller tonåring som ännu inte fått din menstruation.

## **Användning av preventivmedel hos män som tar Myclausen**

Tillgängliga uppgifter tyder inte på en ökad risk för missbildningar eller missfall om fadern tar mykofenolat. Risken kan emellertid inte uteslutas helt. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att du eller din kvinnliga partner använder tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i ytterligare 90 dagar efter att du slutat ta Myclausen.

Om du planerar att skaffa barn, tala med din läkare om de potentiella riskerna.

## **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar detta läkemedel. Din läkare kommer att prata med dig om riskerna vid graviditet och vilka alternativ du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort om:

- Du planerar att bli gravid.
- Du har hoppat över eller tror att du har hoppat över en menstruation, om du har ovanliga mensblödningar eller om du tror att du är gravid.
- Du har sex utan att använda en säker preventivmetod.

Om du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, måste du omedelbart informera din läkare. Fortsätt emellertid att ta Myclausen tills du träffat honom eller henne.

## **Graviditet**

Mykofenolat orsakar en mycket hög frekvens av missfall (50%) och allvarliga fosterskador (23-27%) hos det ofödda barnet. Fosterskador som har rapporterats inkluderar missbildningar av öron, ögon, ansikte (kluven läpp/gomspalt), missbildningar i utvecklingen av fingrarna, hjärtat, matstrupen (röret som förbinder svalget med magen), njurarna och nervsystemet (till exempel ryggmärgsbråck (där kotorna i ryggraden inte är ordenligt utvecklade)). Ditt barn kan få en eller flera av dessa missbildningar.

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du genomföra ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel. Din läkare kan kräva mer än ett test för att säkerställa att du inte är gravid innan behandlingen startar.

## **Amning**

Ta inte Myclausen om du ammar. Det beror på att små mängder av läkemedlet kan passera över till modersmjölken.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte troligt att Myclausen påverkar din förmåga att framföra motorfordon eller använda verktyg eller maskiner.

## **Myclausen innehåller natrium**

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

### 3. Hur du tar Myclausen

Ta alltid Myclausen enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### **Hur mycket som ska tas**

Mängden du ska ta beror på vilken typ av transplantat du har fått. De vanliga doserna framgår nedan. Behandlingen ska fortsätta så länge du behöver förebygga bortstötning av det transplanterade organet.

#### **Njurtransplantat**

##### Vuxna

- Den första dosen ges inom 3 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 4 tabletter (2 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 2 tabletter på morgonen och 2 tabletter på kvällen.

##### Barn (2 till 18 år)

- Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.
- Läkaren kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta - mätt som kvadratmeter eller "m<sup>2</sup>"). Den rekommenderade dosen är 600 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen.

#### **Hjärtrtransplantat**

##### Vuxna

- Den första dosen ges inom 5 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 6 tabletter (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 3 tabletter på morgonen och 3 tabletter på kvällen.

##### Barn

- Det finns ingen information om användning av Myclausen hos barn med ett hjärtrtransplantat.

#### **Levertransplantat**

##### Vuxna

- Den första dosen av oralt Myclausen kommer du få tidigast 4 dagar efter transplantationen och när du klarar av att svälja läkemedel.
- Dygnsdosen är 6 tabletter (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 3 tabletter på morgonen och 3 tabletter på kvällen.

##### Barn

- Det finns ingen information om användning av Myclausen hos barn med ett levertransplantat.

#### **Hur du tar Myclausen**

- Svälj dina tabletter hela tillsammans med ett glas vatten.
- Du ska inte dela eller krossa dem.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Myclausen**

Om du tar mer Myclausen än vad du borde, tala med en läkare eller uppsök sjukhus omedelbart. Gör också det om någon annan av misstag tagit ditt läkemedel. Tag med läkemedelsförpackningen.

#### **Om du har glömt att ta Myclausen**

Om du glömmet att ta läkemedlet någon gång, ta din dos så snart du kommer ihåg. Fortsätt sedan att ta det på de vanliga tiderna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Myclausen**

Sluta inte ta Myclausen om inte din läkare säger till dig att göra det. Om du slutar behandlingen kan risken öka för att det transplanterade organet stöts bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

**Tala omedelbart om för en läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:**

- du har tecken på infektion såsom feber eller halsont
- du får oväntade blåmärken eller blödning
- du får hudutslag, svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller halsen med andningssvårigheter – du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet (såsom anafylaxi, angioödem).

#### **Vanliga biverkningar**

Några av de vanligaste biverkningarna är diarré, färre vita eller röda blodkroppar, infektion och kräkningar. Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att kontrollera förändringar av:

- antalet blodkroppar
- halten av till exempel socker, fett eller kolesterol i blodet.

Barn kan möjligen få vissa biverkningar lättare än vuxna. Det inkluderar diarré, infektioner, minskning av antalet vita och röda blodkroppar.

#### **Bekämpa infektioner**

Myclausen minskar din kropps försvar. Det förhindrar att du stöter bort transplantatet. Som en konsekvens av detta kommer din kropp inte vara lika bra som tidigare på att bekämpa infektioner. Det betyder att du kan få mer infektioner än normalt. Det inkluderar infektioner i hjärnan, huden, munnen, magen och tarmarna, lungorna och urinvägarna.

#### **Cancer i lymfkörtlarna och huden**

Som kan inträffa hos patienter som tar denna typ av läkemedel (immunsuppressiva medel), har ett mycket litet antal Myclausen-patienter utvecklat cancer i lymfvävnad och hud.

#### **Allmänna oönskade effekter**

Du kan få allmänna biverkningar som påverkar hela din kropp. Det inkluderar allvarliga allergiska reaktioner (såsom anafylaxi, angioödem), feber, att du känner dig mycket trött, sömnstörningar, smärtor (såsom i magen, bröstet, leder och muskler samt smärta i samband med urinering), huvudvärk, influensasymtom och svullnad.

Andra oönskade effekter kan inkludera:

#### **Hudbiverkningar** såsom:

- akne, munsår, bältros, hudtillväxt, håravfall, hudutslag, klåda.

#### **Urinvägsbiverkningar** såsom:

- njurproblem eller behov av att urinera oftare.

#### **Biverkningar i mag-tarmkanal och mun** såsom:

- svullnad av tandköttet och munsår
- inflammation i bukspottkörteln, tjocktarmen eller magen
- problem med tarmarna inklusive blödning, leverproblem
- förstoppning, illamående, matsmältningsbesvär, aptitlöshet, gasbesvär.

#### **Biverkningar i centrala och perifera nervsystemet** såsom:

- känsla av yrsel, dåsighet eller domningar
- darrningar, muskelryckningar, krampanfall
- ångestkänsla eller nedstämdhet, förändringar av humör eller tankeverksamhet.

**Biverkningar i hjärta och blodkärl** såsom:

- förändrat blodtryck, onormal hjärtfrekvens, utvidgning av blodkärl.

**Lungbiverkningar** såsom:

- lunginflammation, luftrörskatarr
- andnöd, hosta, som kan orsakas av bronkiektasi (ett tillstånd vid vilket lungans luftvägar är onormalt vidgade) eller lungfibros (ärr i lungorna). Tala med läkare, om du drabbas av ihållande hosta eller andnöd.
- vätska i lungor eller brösthåla
- problem med bihålorna.

**Andra biverkningar** såsom:

- viktnedgång, gikt, högt blodsocker, blödning, blåmärken.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) som anges i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

## 5. Hur Myclausen ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister och kartong (före EXP och Utg.dat.). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är mykofenolatmofetil. Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa, povidon (K-30), kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat

Tabletthölje:

Polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad), titandioxid (E 171), makrogol 3000, talk

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Vita, runda, filmdragerade tabletter.

Myclausen 500 mg filmdragerade tabletter finns tillgängliga i PVC-aluminiumblister som innehåller 10 tabletter. Varje kartong innehåller antingen 50 eller 150 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning:**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Tyskland

**Tillverkare**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

Passauer Pharma GmbH,  
Duitsland/Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49(0)3074460-12

**Lietuva**

Passauer Pharma GmbH,  
Vokietija  
Tel: +49(0)3074460-12

**България**

Passauer Pharma GmbH,  
Германия  
Тел: +49(0)3074460-12

**Luxembourg/Luxemburg**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49(0)3074460-12

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Passauer Pharma GmbH,  
Németország  
Tel: +49(0)3074460-12

**Danmark**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +49(0)3074460-12

**Malta**

Passauer Pharma GmbH,  
Il-Ġermanja  
Tel: +49(0)3074460-12

**Deutschland**

Passauer Pharma GmbH,  
Deutschland  
Tel: +49(0)3074460-12

**Nederland**

Passauer Pharma GmbH,  
Duitsland  
Tel: +49(0)3074460-12

**Eesti**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksamaa  
Tel: +49(0)3074460-12

**Norge**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +49(0)3074460-12

**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)3074460-12

**España**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemania  
Tel: +49(0)3074460-12

**France**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne  
Tél: +49(0)3074460-12

**Hrvatska**

Passauer Pharma GmbH,  
Njemačka  
Tel: +49(0)3074460-12

**Ireland**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-12

**Ísland**

Passauer Pharma GmbH,  
Þýskaland  
Sími: +49(0)3074460-12

**Italia**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-12

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Passauer Pharma GmbH,  
Vācija  
Tel: +49(0)3074460-12

**Polska**

Passauer Pharma GmbH,  
Niemcy  
Tel: +49(0)3074460-12

**Portugal**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemanha  
Tel: +49(0)3074460-12

**România**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-12

**Slovenija**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemčija  
Tel: +49(0)3074460-12

**Slovenská republika**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemecko  
Tel: +49(0)3074460-12

**Suomi/Finland**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksa  
Puh/Tel: +49(0)3074460-12

**Sverige**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tel: +49(0)3074460-12

**United Kingdom**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-12

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Myclausen 250 mg hårda kapslar**

Mykofenolatmofetil

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Myclausen är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Myclausen
3. Hur du tar Myclausen
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Myclausen ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Myclausen är och vad det används för**

Det fullständiga namnet på ditt läkemedel är Myclausen 250 mg hårda kapslar. I den här bipacksedeln används det kortare namnet Myclausen.

Myclausen innehåller mykofenolatmofetil.

- Det tillhör en grupp av läkemedel som kallas ”immunsuppressiva medel”.
- Myclausen används för att hindra kroppen från att avstöta ett transplanterat organ.
- Njure, hjärta eller lever.
- Myclausen ska användas tillsammans med andra läkemedel:
- ciklosporin och kortikosteroider.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Myclausen**

##### **VARNING**

Mykofenolat orsakar fosterskador och missfall. Om du är kvinna och kan bli gravid måste du uppvisa ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel.

Din läkare kommer att prata med dig och ge dig skriftlig information, i synnerhet om de effekter mykofenolat har på foster. Läs informationen noggrant och följ instruktionerna. Om du inte förstår dessa instruktioner till fullo, be läkaren förklara dem igen innan du tar mykofenolat. Se även ytterligare information i detta avsnitt under ”Varningar och försiktighet” och ”Graviditet och amning”.

##### **Ta inte Myclausen**

- Om du är allergisk (överkänslig) mot mykofenolatmofetil, mykofenolatsyra eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (angivna i avsnitt 6).
- Om du är kvinna och kan bli gravid och inte har genomfört ett negativt graviditetstest innan du får ditt första recept, eftersom mykofenolat orsakar fosterskador och missfall.
- Om du är gravid, planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid.
- Om du inte använder effektivt preventivmedel (se Graviditet, användning av preventivmedel och amning).
- Om du ammar.

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller för dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Myclausen.

### **Varningar och försiktighet**

Tala omedelbart med läkare innan du tar Myclausen:

- Om du har tecken på infektion såsom feber eller halsont
- Om du får oväntade blåmärken eller blödning
- Om du har eller har haft problem med matsmältningssystemet såsom ett magsår
- Om du planerar att bli gravid eller blir gravid under tiden du använder Myclausen.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala omedelbart med läkare innan du tar Myclausen.

### **Effekt av solljus**

Myclausen minskar kroppens försvar. En följd av detta är en ökad risk för hudcancer. Begränsa mängden sol- och UV-ljus som du utsätts för. Gör det genom att:

- bära skyddande kläder som också täcker ditt huvud, nacke, armar och ben
- använda ett solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

### **Andra läkemedel och Myclausen**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana inklusive naturläkemedel. Det beror på att Myclausen kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Andra läkemedel kan också påverka hur Myclausen fungerar.

Tala särskilt om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel innan du börjar med Myclausen:

- azatioprin eller andra läkemedel som nedsätter ditt immunförsvar (ges efter en transplantationsoperation)
- kolestyramin (används vid behandling av högt kolesterol)
- rifampicin (ett antibiotikum som används för att förhindra och behandla infektioner såsom tuberkulos (tbc))
- antacida eller protonpumpshämmare (används för problem med syra i magen såsom matsmältningsproblem)
- fosfatbindande läkemedel (används av personer med kronisk njursvikt för att minska mängden fosfat som absorberas i blodet).

### **Vacciner**

Om du behöver vaccineras (med levande vaccin) under tiden du tar Myclausen, tala med läkare eller apotekspersonal först. Läkaren måste ge dig råd om vilka vacciner du kan få.

Du får inte lämna blod under behandling med Myclausen och under minst 6 veckor efter det att behandlingen avslutats. Män får inte donera sperma under behandling med Myclausen och under minst 90 dagar efter det att behandlingen avslutats.

### **Myclausen med mat och dryck**

Intag av mat och dryck har ingen effekt på behandlingen med Myclausen.

### **Graviditet, användning av preventivmedel och amning**

#### **Användning av preventivmedel hos kvinnor som tar Myclausen**

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda en effektiv preventivmetod med Myclausen. Det innefattar:

- Innan du börjar ta Myclausen
- Under hela behandlingen med Myclausen
- Under 6 veckor efter avslutad behandling med Myclausen.

Tala med din läkare om de lämpligaste preventivmedlen för dig. Det beror på din egen situation. Två former av preventivmetoder är att föredra eftersom det minskar risken för oavsiktlig graviditet.

**Kontakta omedelbart din läkare om du tror att ditt preventivmedel inte fungerat eller om du**

## **har glömt att ta dina p-piller.**

Kvinnor som uppfyller något av följande kriterier kan inte bli gravida:

- Du har passerat menopaus, d.v.s. fyllt minst 50 år och din sista menstruation var för mer än ett år sedan (om din menstruation upphört p.g.a. behandling mot cancer, finns det en chans att du kan bli gravid)
- Dina äggledare och båda äggstockarna har opererats bort (bilateral salpingo-ooforektomi)
- Din livmoder har opererats bort (hysterektomi)
- Dina äggstockar har slutat fungera (förtidig menopaus som fastställts av en gynekolog)
- Du har fötts med något av följande tillstånd som är sällsynta och som leder till oförmåga att bli gravid: XY genotyp, Turners syndrom eller medfödd avsaknad av livmoder
- Du är barn eller tonåring som ännu inte fått din menstruation.

## **Användning av preventivmedel hos män som tar Myclausen**

Tillgängliga uppgifter tyder inte på en ökad risk för missbildningar eller missfall om fadern tar mykofenolat. Risken kan emellertid inte uteslutas helt. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att du eller din kvinnliga partner använder tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och i ytterligare 90 dagar efter att du slutat ta Myclausen.

Om du planerar att skaffa barn, tala med din läkare om de potentiella riskerna.

## **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, fråga din läkare eller apotekspersonal om råd innan du tar detta läkemedel. Din läkare kommer att prata med dig om riskerna vid graviditet och vilka alternativ du kan ta för att förhindra att ditt transplanterade organ stöts bort om:

- Du planerar att bli gravid.
- Du har hoppat över eller tror att du har hoppat över en menstruation, om du har ovanliga mensblödningar eller om du tror att du är gravid.
- Du har sex utan att använda en säker preventivmetod.

Om du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, måste du omedelbart informera din läkare. Fortsätt emellertid att ta Myclausen tills du träffat honom eller henne.

## **Graviditet**

Mykofenolat orsakar en mycket hög frekvens av missfall (50%) och allvarliga fosterskador (23-27%) hos det ofödda barnet. Fosterskador som har rapporterats inkluderar missbildningar av öron, ögon, ansikte (kluven läpp/gomspalt), missbildningar i utvecklingen av fingrarna, hjärtat, matstrupen (röret som förbinder svalget med magen), njurarna och nervsystemet (till exempel ryggmärgsbråck (där kotorna i ryggraden inte är ordenligt utvecklade)). Ditt barn kan få en eller flera av dessa missbildningar.

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du genomföra ett negativt graviditetstest innan behandlingen startar och du måste följa din läkares anvisningar om preventivmedel. Din läkare kan kräva mer än ett test för att säkerställa att du inte är gravid innan behandlingen startar.

## **Amning**

Ta inte Myclausen om du ammar. Det beror på att små mängder av läkemedlet kan passera över till modersmjölken.

## **Körförmåga och användning av maskiner**

Det är inte troligt att Myclausen påverkar din förmåga att framföra motorfordon eller använda verktyg eller maskiner.

## **Myclausen innehåller natrium**

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

### 3. Hur du tar Myclausen

Ta alltid Myclausen enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

#### **Hur mycket som ska tas**

Mängden du ska ta beror på vilken typ av transplantat du har fått. De vanliga doserna framgår nedan. Behandlingen ska fortsätta så länge du behöver förebygga bortstötning av det transplanterade organet.

#### **Njurtransplantat**

##### Vuxna

- Den första dosen ges inom 3 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 8 kapslar (2 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 4 kapslar på morgonen och 4 kapslar på kvällen.

##### Barn (2 till 18 år)

- Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.
- Läkaren kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta - mätt som kvadratmeter eller "m<sup>2</sup>"). Den rekommenderade dosen är 600 mg/m<sup>2</sup> två gånger dagligen.

#### **Hjärtrtransplantat**

##### Vuxna

- Den första dosen ges inom 5 dagar efter transplantationen.
- Dygnsdosen är 12 kapslar (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 6 kapslar på morgonen och 6 kapslar på kvällen.

##### Barn

- Det finns ingen information om användning av Myclausen hos barn med ett hjärtrtransplantat.

#### **Levertransplantat**

##### Vuxna

- Den första dosen av oralt Myclausen kommer du få tidigast 4 dagar efter transplantationen och när du klarar av att svälja läkemedel.
- Dygnsdosen är 12 kapslar (3 g av läkemedlet) som tas som 2 separata doser.
- Ta 6 kapslar på morgonen och 6 kapslar på kvällen.

##### Barn

- Det finns ingen information om användning av Myclausen hos barn med ett levertransplantat.

#### **Hur du tar Myclausen**

- Svälj dina kapslar hela tillsammans med ett glas vatten
- Öppna eller krossa dem inte.
- Ta inte kapslar som är öppna eller delade.

Var noga med att inte låta något pulver från en trasig kapsel komma in i dina ögon eller mun.

- Om det händer, skölj rikligt med vanligt vatten.

Var noga med att inte låta pulver från en trasig kapsel komma på huden.

- Om det händer, tvätta området noggrant med tvål och vatten.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Myclausen**

Om du tar mer Myclausen än vad du borde, tala med en läkare eller uppsök sjukhus omedelbart. Gör också det om någon annan av misstag tagit ditt läkemedel. Tag med läkemedelsförpackningen.

#### **Om du har glömt att ta Myclausen**

Om du glömmer att ta läkemedlet någon gång, ta din dos så snart du kommer ihåg. Fortsätt sedan att ta det på de vanliga tiderna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Myclausen**

Sluta inte ta Myclausen om inte din läkare säger till dig att göra det. Om du slutar behandlingen kan risken öka för att det transplanterade organet stöts bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

#### **Tala omedelbart om för en läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar – du kan behöva akut medicinsk behandling:**

- du har tecken på infektion såsom feber eller halsont
- du får oväntade blåmärken eller blödning
- du får hudutslag, svullnad av ansiktet, läpparna, tungan eller halsen med andningssvårigheter – du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion av läkemedlet (såsom anafylaxi, angioödem).

#### **Vanliga biverkningar**

Några av de vanligaste biverkningarna är diarré, färre vita eller röda blodkroppar, infektion och kräkningar. Din läkare kommer regelbundet att ta blodprover för att kontrollera förändringar av:

- antalet blodkroppar
- halten av till exempel socker, fett eller kolesterol i blodet.

Barn kan möjligen få vissa biverkningar lättare än vuxna. Det inkluderar diarré, infektioner, minskning av antalet vita och röda blodkroppar.

#### **Bekämpa infektioner**

Myclausen minskar din kropps försvar. Det förhindrar att du stöter bort transplantatet. Som en konsekvens av detta kommer din kropp inte vara lika bra som tidigare på att bekämpa infektioner. Det betyder att du kan få mer infektioner än normalt. Det inkluderar infektioner i hjärnan, huden, munnen, magen och tarmarna, lungorna och urinvägarna.

#### **Cancer i lymfkörtlarna och huden**

Som kan inträffa hos patienter som tar denna typ av läkemedel (immunsuppressiva medel), har ett mycket litet antal Myclausen-patienter utvecklat cancer i lymfvävnad och hud.

#### **Allmänna oönskade effekter**

Du kan få allmänna biverkningar som påverkar hela din kropp. Det inkluderar allvarliga allergiska reaktioner (såsom anafylaxi, angioödem), feber, att du känner dig mycket trött, sömnstörningar, smärtor (såsom i magen, bröstet, leder och muskler samt smärta i samband med urinering), huvudvärk, influensasyntom och svullnad.

Andra oönskade effekter kan inkludera:

#### **Hudbiverkningar** såsom:

- akne, munsår, bältros, hudtillväxt, håravfall, hudutslag, klåda.

#### **Urinvägsbiverkningar** såsom:

- njurproblem eller behov av att urinera oftare.

#### **Biverkningar i mag-tarmkanal och mun** såsom:

- svullnad av tandköttet och munsår
- inflammation i bukspottkörteln, tjocktarmen eller magen

- problem med tarmarna inklusive blödning, leverproblem
- förstoppning, illamående, matsmältningsbesvär, aptitlöshet, gasbesvär.

**Biverkningar i centrala och perifera nervsystemet** såsom:

- känsla av yrsel, dåsighet eller domningar
- darrningar, muskelryckningar, krampanfall
- ångestkänsla eller nedstämdhet, förändringar av humör eller tankeverksamhet.

**Biverkningar i hjärta och blodkärl** såsom:

- förändrat blodtryck, onormal hjärtfrekvens, utvidgning av blodkärl.

**Lungbiverkningar** såsom:

- lunginflammation, luftförskatarr
- andnöd, hosta, som kan orsakas av bronkiektasi (ett tillstånd vid vilket lungans luftvägar är onormalt vidgade) eller lungfibros (ärr i lungorna). Tala med läkare, om du drabbas av ihållande hosta eller andnöd.
- vätska i lungor eller brösthåla
- problem med bihålorna.

**Andra biverkningar** såsom:

- viktnedgång, gikt, högt blodsocker, blödning, blåmärken.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet som anges i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

**5. Hur Myclausen ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister och kartong (före EXP och Utg.dat.). Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

**Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är mykofenolatmofetil. Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

Övriga innehållsämnen är:

Kapselinnehåll:

Pregelatiniserad majsstärkelse, kroskarmellosnatrium, povidon (K-30), magnesiumstearat

Kapselhölje:

Gelatin, titandioxid (E 171)

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Vita, avlånga kapslar.

Myclausen 250 mg kapslar finns tillgängliga i PVC-aluminiumblistor som innehåller 10 kapslar. Varje kartong innehåller antingen 100 eller 300 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning:**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Tyskland

**Tillverkare**

Passauer Pharma GmbH  
Eiderstedter Weg 3  
14129 Berlin  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

Passauer Pharma GmbH,  
Duitsland/Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49(0)3074460-12

**Lietuva**

Passauer Pharma GmbH,  
Vokietija  
Tel: +49(0)3074460-12

**България**

Passauer Pharma GmbH,  
Германия  
Тел: +49(0)3074460-12

**Luxembourg/Luxemburg**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49(0)3074460-12

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Passauer Pharma GmbH,  
Németország  
Tel: +49(0)3074460-12

**Danmark**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +49(0)3074460-12

**Malta**

Passauer Pharma GmbH,  
Il-Ġermanja  
Tel: +49(0)3074460-12

**Deutschland**

Passauer Pharma GmbH,  
Deutschland  
Tel: +49(0)3074460-12

**Nederland**

Passauer Pharma GmbH,  
Duitsland  
Tel: +49(0)3074460-12

**Eesti**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksamaa  
Tel: +49(0)3074460-12

**Norge**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +49(0)3074460-12

**Ελλάδα**

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

**España**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemania  
Tel: +49(0)3074460-12

**France**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne  
Tél: +49(0)3074460-12

**Hrvatska**

Passauer Pharma GmbH,  
Njemačka  
Tel: +49(0)3074460-12

**Ireland**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-12

**Ísland**

Passauer Pharma GmbH,  
Þýskaland  
Sími: +49(0)3074460-12

**Italia**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-12

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Passauer Pharma GmbH,  
Vācija  
Tel: +49(0)3074460-12

**Österreich**

Passauer Pharma GmbH,  
Deutschland  
Tel: +49(0)3074460-12

**Polska**

Passauer Pharma GmbH,  
Niemcy  
Tel: +49(0)3074460-12

**Portugal**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemanha  
Tel: +49(0)3074460-12

**România**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-12

**Slovenija**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemčija  
Tel: +49(0)3074460-12

**Slovenská republika**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemecko  
Tel: +49(0)3074460-12

**Suomi/Finland**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksa  
Puh/Tel: +49(0)3074460-12

**Sverige**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tel: +49(0)3074460-12

**United Kingdom**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-12

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för mykofenolatmofetil, mykofenolsyra, är CHMP:s slutsatser följande:

Efter en genomgång av all tillgänglig information om graviditeter efter att fadern exponerats för mykofenolatmofetil eller mykofenolsyra, inkluderande en genomgång av all icke-klinisk data och information om överföring av mykofenolsyra via sädesvätska, har PRAC kommit till slutsatsen att uppgifterna inte visar något mönster eller en ökning av medfödda missbildningar eller spontana aborter. PRAC rekommenderar därför att ändra produktinformationen, att uppdatera informationen om teratogena effekter och graviditet samt rekommendationerna för användning av preventivmedel hos manliga patienter. För att tydliggöra kraven har ytterligare ändringar gjorts angående användning av preventivmedel hos kvinnor och graviditetstest.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandena för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för mykofenolatmofetil, mykofenolsyra anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller mykofenolatmofetil, mykofenolsyra är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning ändras.