VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 250 mg af mýcófenólat mofetíl.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Hylkisbotninn er karamellubrúnn, ógegnsær og með áprentuðu „250“ með svörtu bleki.
Hylkislokið er ljósblátt, ógegnsætt og með áprentuðu „M“ með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mycophenolate mofetil Teva er ætlað til nota samhliða cíklósporíni og barksterum fyrirbyggjandi gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýrna-, hjarta- eða lifrarígræðslu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um notkun og meðferð á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

<u>Skammtar</u>

Notkun við nýrnaígræðslur

Fullorðnir
Hefja á meðferð innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur).

Börn og unglingar 2 til 18 ára
Ráðlagður skammtur af mýcófenólat mofetíl er 600 mg/m^2 til inntöku tvisvar á dag (að hámarki 2 g á dag). Mycophenolate mofetil Teva hylkjum á einungis að ávísa til sjúklinga með líkamsyfirborð a.m.k. 1,25 m^2. Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð 1,25 m^2 til 1,5 m^2 hylkjum í skammti sem nemur 750 mg tvisvar á dag (1,5 g dagskammtur). Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð yfir 1,5 m^2 mycophenolate mofetil hylkjum í skammti sem nemur 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur). Þar sem sumar aukaverkanir koma oftar fram í þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8) en hjá fullorðnum gæti þurft tímabundið að minnka skammta eða rjúfa meðferð; taka verður tillit til klínískra þátta sem skipta máli þ.m.t. hversu alvarlegar aukaverkanirnar eru.

Börn < 2 ára
Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um öryggi og verkun hjá börnum undir 2 ára aldri. Þessar upplýsingar eru ófullnægjandi til að byggja á skammtaráðleggingar og því er notkun fyrir þennan aldurshóp ekki ráðlögð.

Notkun við hjartaígræðslur

Fullorðnir
Hefja á meðferð innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá hjartaþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn
Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir börn sem farið hafa í hjartaígræðslu.

Notkun við lifrarígræðslur

Fullorðnir
Gefa skal mýcófenólat mofetíl í bláæð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á Mycophenolate mofetil Teva til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn
Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir börn sem farið hafa í lifrarígræðslu.

<u>Sérstakir sjúklingahópar</u>

Aldraðir
Ráðlagður skammtur sem nemur 1 g gefinn tvisvar á dag hjá nýrnaþegum og 1,5 g tvisvar á dag hjá hjarta- eða lifrarþegum hentar fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi
Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m^2), þegar nokkuð er liðið frá ígræðslu, á að forðast að gefa stærri skammta en 1 g tvisvar á dag. Ennfremur skal fylgjast náið með þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum þótt nýrun taki seint við sér eftir aðgerð (sjá kafla 5.2). Ekki eru til staðar upplýsingar um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun
Mýcófenólsýra (MPA) er virkt umbrotsefni mýcófenólat mofetíls. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta af Mycophenolate mofetil Teva eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlaga skammta Mycophenolate mofetil Teva eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirliggjandi.

Börn
Engin gögn liggja fyrir um meðferð við fyrstu höfnun líffæris eða höfnun sem ekki minnkar við lyfjameðferð (refractory rejection) hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

<u>Lyfjagjöf</u>

Til inntöku.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófenólat mofetíls hjá rottum og kanínum, á ekki að opna eða mylja hylkin til að koma í veg fyrir að duftinu í hylkjunum sé andað að sér eða það snert beint með húð eða slímhúð. Komi slík snerting fyrir, skal þvo húðina rækilega með sápu og vatni; augu skal skola með venjulegu vatni.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófenólat mofetíli, mýcófenólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn Mycophenolate mofetil Teva hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

Ekki má hefja meðferð með Mycophenolate mofetil Teva hjá konum á barneignaraldri ef ekki liggur fyrir neikvætt þungunarpróf, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva á meðgöngu nema engin önnur meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris (sjá kafla 4.6).

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxli

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið Mycophenolate mofetil Teva, er hættara við að fá eitilæxli og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera tengd því hve mikil og langvinn bælingin er frekar en notkun tiltekinna efna. Almennt er ráðlagt að takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla á húðina með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.

Sýkingar

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á m. Mycophenolate mofetil Teva, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8). Meðal slíkra sýkinga eru endurvirkjun bældra veirusýkinga s.s. lifrarbólgu B eða lifrarbólgu C og sýkingar af völdum pólýómaveira (nýrnakvilli af völdum BK veiru, ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) af völdum JC veiru). Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrarbólgu B og lifrarbólgu C hjá sjúklingum sem bera þessar sýkingar í sér og fá ónæmisbælandi lyf. Sýkingarnar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem læknar skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýcófenólsýra hefur frumuhemjandi áhrif á B- og T-eitilfrumur og því getur COVID-19 sjúkdómur orðið alvarlegri og á þá að íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð.

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun í tengslum við endurteknar sýkingar hjá sjúklingum sem fá mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar mýcófenólat mofetíl var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttni hjá sjúklingum sem nota mýcófenólat mofetíl og fá endurteknar sýkingar. Ef um viðvarandi gammaglóbúlínlækkun er að ræða þannig að það skipti máli klínískt ætti að íhuga viðeigandi klínískar aðgerðir, með tilliti til öflugra frumudrepandi áhrifa mycophenolsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá öndunarfærum þegar mýcófenólat mofetíl var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlki getur tengst gammaglóbúlínlækkun eða beinum áhrifum á lungu. Einnig hefur verið tilkynnt um stök tilvik millivefslungnasjúkdóms og bandvefsmyndunar í lungum, sem sum leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að rannsaka sjúklinga sem fá þrálát einkenni frá öndunarfærum, svo sem hósta eða mæði.

Blóð og ónæmiskerfi

Fylgjast á með sjúklingum á Mycophenolate mofetil Teva varðandi hvítkornafæð sem getur tengst Mycophenolate mofetil Teva sjálfu, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á Mycophenolate mofetil Teva eiga að fara í heildarblóðkornatalningu vikulega fyrsta mánuðinn, tvisvar á mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðar og síðan einu sinni í mánuði út fyrsta árið. Ef hvítkornafæð kemur fram (heildarfjöldi hvítkorna < 1,3 x 10^3/µl), getur verið rétt að gera hlé á Mycophenolate mofetil Teva meðferð eða stöðva hana.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Ekki er vitað hvernig mýcófenólat mofetíl stuðlar að hreinum rauðkornabresti. Hreinn rauðkornabrestur getur gengið til baka þegar skammtar eru minnkaðir eða meðferð með Mycophenolate mofetil Teva er hætt. Ekki á að breyta Mycophenolate mofetil Teva meðferð nema undir viðeigandi eftirliti hjá líffæraþegum svo lágmarka megi hættu á höfnun á ígræðslu (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum sem fá Mycophenolate mofetil Teva skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænt mar, blæðingu eða önnur merki um beinmergsbilun.

Láta skal sjúklinga vita að bólusetningar geti gefið minni árangur og að forðast eigi notkun lifandi, veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með Mycophenolate mofetil Teva stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísa lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Meltingarfæri

Mýcófenólat mofetíl hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar Mycophenolate mofetil Teva er gefið sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

Mycophenolate mofetil Teva er IMPDH (inósín mónófosfat dehýdrógenasa) hemill. Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hýpoxantín-gúanín fosfóríbósýl-transferasa (HGPRT), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar samsettri meðferð er breytt úr meðferð sem inniheldur ónæmisbælandi lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás mýcófenólsýru (MPA), t.d. cíklósporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sirolímus eða belatacept, eða öfugt, þar sem það getur valdið breytingum á útsetningu fyrir MPA. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA (t.d. kólestýramíns eða sýklalyfja), þar sem þau geta minnkað þéttni mýcófenólat mofetíls í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5). Viðeigandi getur verið að viðhafa eftirlit með lækningalegri þéttni MPA (therapeutic drug monitoring) þegar skipt er um samsetta meðferð (t.d. úr cíklósporíni í takrólímus eða öfugt) eða til að tryggja fullnægjandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem tengist ónæmiskerfinu (t.d. hættu á höfnun, meðferð með sýklalyfjum, viðbót eða fjarlægingu lyfs sem milliverkar við lyfið).

Ekki er ráðlegt að gefa mýcófenólat mofetíl samhliða azatíópríni þar sem slík samhliða gjöf hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um hlutfall áhættu og ávinnings við notkun mýcófenólat mofetíls í samsetningu með sirólímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tilteknar sýkingar (þ.m.t. ífarandi vefjasýkingu af völdum cýtómegalóveiru) og hugsanlega blæðingar í meltingarvegi og lungnabjúg, í samanburði við yngri einstaklinga (sjá kafla 4.8).

Vanskapandi áhrif

Mýcófenólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum. Tilkynnt hefur verið um fósturlát (tíðni 45% til 49%) og meðfæddar vanskapanir (áætluð tíðni 23% til 27%) eftir útsetningu fyrir MMF á meðgöngu. Því má ekki nota Mycophenolate mofetil Teva á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri um áhættuna og eiga þeir að fylgja ráðleggingum í kafla 4.6. (t.d. varðandi getnaðarvarnir og þungunarpróf) fyrir meðferð með mýcófenólati, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófenólat átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækninn ef hugsanlegt er að þungun hafi orðið.

Getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

Vegna traustra klínískra upplýsinga sem sýna mikla hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum ef mýcófenólat mofetíl er notað á meðgöngu á að gera allar hugsanlegar ráðstafanir til að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en Mycophenolate mofetil Teva meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis til að lágmarka hættu á að getnaðarvarnir bregðist og óæskilegum þungunum.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla í kafla 4.6.

Fræðsluefni

Markaðsleyfishafi mun útbúa fræðsluefni til heilbrigðisstarfsmanna til að auðvelda þeim að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur verði útsett fyrir mýcófenólati í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðsluefninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófenólats og veitt ráðgjöf um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og þörf fyrir þungunarpróf. Læknar eiga að veita konum á barneignaraldri ítarlega ráðgjöf um vansköpunarhættu og getnaðarvarnir og karlkyns sjúklingum eftir því sem við á.

Aðrar varúðarráðstafanir

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að notkun mýcófenólats er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófenólats er hætt.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acíklóvír
Blóðþéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýcófenólat mofetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólglúkúróníðs mýcófenólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8%) og eru ekki taldar klínískt marktækar. Þar sem blóðþéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og blóðþéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýcófenólat mofetíl og acíklóvír, eða forlyf þess, t.d. valacíklóvír, keppi um útskilnað með píplaseytingu og frekari aukning á blóðþéttni beggja lyfja getur þá komið fram.

Sýrubindandi lyf og prótónpumpuhemlar
Minnkuð útsetning fyrir MPA hefur sést þegar sýrubindandi lyf, svo sem magnesíum hýdroxíð og álhýdroxíð, og prótónpumpuhemlar, þ.m.t. lansóprazól og pantóprazól, voru gefin samtímis mýcófenólat mofetíli. Enginn marktækur munur sást þegar borin var saman tíðni höfnunar ígræðslu og tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) milli sjúklinga sem fengu mýcófenólat mofetíl ásamt prótónpumpuhemlum og sjúklinga sem fengu mýcófenólat mofetíl án prótónpumpuhemla. Þessar niðurstöður styðja að það sama eigi við um öll sýrubindandi lyf, þar sem minnkun á útsetningu þegar mýcófenólat mofetíl er gefið samtímis magnesíum hýdroxíði og álhýdroxíði er verulega minni en þegar mýcófenólat mofetíl er gefið samtímis prótónpumpuhemlum.

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestýramín, cíklósporín A, sýklalyf)
Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum mýcófenólat mofetíls.

Kólestýramín
Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófenólat mofetíli hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestýramíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttniferli (AUC) fyrir MPA um 40% (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf þar sem það getur dregið úr áhrifum mýcófenólat mofetíls.

Cíklósporín A
Mýcófenólat mofetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf cíklósporíns A (CsA). Hins vegar má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA ef samhliða gjöf CsA er stöðvuð. CsA hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA, sem leiðir til 30-50% minni útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og hafa fengið mýcófenólat mofetíl og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímus eða belatacept og svipaða skammta af mýcófenólat mofetíli (sjá einnig kafla 4.4). Á hinn bóginn má búast við breytingum á útsetningu fyrir MPA þegar skipt er um meðferð úr CsA í einhver þeirra ónæmisbælandi lyfja sem ekki hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA.

Sýklalyf sem útrýma bakteríum sem framleiða β-glúkúrónídasa í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókínólón og sýklalyf úr flokki penicillínlyfja) geta haft áhrif á lifrar-þarma hringrás MPAG/MPA og þannig leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir MPA. Upplýsingar liggja fyrir um eftirtalin sýklalyf:

Cípróflоxacín eða amoxicillín með klavúlansýru
Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni MPA rétt áður en skammtur er gefinn (lágþéttni) sem nemur um 50% hjá nýrnaþegum næstu daga eftir að byrjað er að gefa cípróflоxacín eða amoxicillín ásamt klavúlansýru til inntöku. Áhrifin dvínuðu yfirleitt með áframhaldandi sýklalyfjanotkun og hurfu yfirleitt nokkrum dögum eftir að meðferð með sýklalyfjum var hætt. Ekki er víst að breytingin á gildinu rétt áður en skammtur er gefinn endurspegli nákvæmlega breytingar á heildarútsetningu fyrir MPA. Því á venjulega ekki að þurfa að breyta skammti Mycophenolate mofetil Teva ef ekki liggur fyrir klínísk vísbending um vanstarfsemi ígræðslu. Hins vegar á að fylgjast vel með á meðan samsetningin er gefin og í stuttan tíma eftir sýklalyfja meðferð.

Norfloxacín og metronidazól
Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu mýcófenólat mofetíl samhliða norfloxacíni eða metronidazóli. Hins vegar ef norfloxacín og metronidazól voru gefin saman minnkaði útsetning fyrir MPA um u.þ.b. 30% eftir einn skammt af mýcófenólat mofetíli.

Trímetóprím/súlfametoxazól
Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

Lyf sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu (t.d. ísavúkónazól, telmisartan)
Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu MPA geta breytt útsetningu fyrir MPA. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samhliða mýcófenólat mofetíli.

Ísavúkónazól
Við samhliða gjöf ísavúkónazóls sást 35% aukning á útsetningu ($AUC_{0-\infty}$) fyrir MPA.

Telmisartan
Samtímis gjöf telmisartans og mýcófenólat mofetíls leiddi til u.þ.b. 30% minnkunar á þéttni MPA. Telmisartan breytir brotthvarfi MPA með því að örva tjáningu PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), sem síðan leiðir til aukinnar tjáningar og virkni úridín difosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu mýcófenólat mofetíl með og án samtímis gjafar telmisartans sáust engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf

Gancíklóvír
Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófenólat mofetíli til inntöku og gancíklóvíri í bláæð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mýcófenólat mofetíls (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnapíplaseytingu) leiði til aukningar á styrkleika MPAG og gancíklóvírs. Ekki er gert ráð fyrir neinni meiri háttar breytingu á lyfjahvörfum MPA og ekki er farið fram á skammtaaðlögun á mýcófenólati mofetíli. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá Mycophenolate mofetil Teva og gancíklóvír eða forlyf þess, t.d. valgancíklóvír, samhliða skal fylgjast með skammtaráðleggingum fyrir gancíklóvír og hafa á góða gát á sjúklingum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku
Samtímis gjöf mýcófenólat mofetíls og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfhrif eða lyfjahvörf og lyfhrif getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

Rífampicín
Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka cíklósporín, dró samhliða gjöf mýcófenólat mofetíls og rífampicíns úr útsetningu fyrir MPA ($AUC_{0-12\ klst.}$) um 18% til 70%. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga Mycophenolate mofetil Teva skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

Sevelamer
30% minnkun á C_{max} og 25% minnkun á $AUC_{0-12\ klst.}$ fyrir MPA kom fram þegar mýcófenólat mofetíl var gefið samhliða sevelamer en án klínískra afleiðinga (t.d. höfnun á ígræðslu). Hins vegar er ráðlagt að gefa Mycophenolate mofetil Teva að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða þremur klukkustundum eftir inntöku sevelamer til að minnka áhrif á frásog MPA. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir mýcófenólat mofetíl með fosfatbindandi lyfjum öðrum en sevelamer.

Takrólímus
Hjá lifrarþegum sem hófu meðferð með mýcófenólat mofetíli og takrólímus hafði samhliða tacrólímus gjöf ekki áhrif sem máli skipti á AUC og C_{max} fyrir MPA, virka efnið í mýcófenólat mofetíli. Aftur á móti kom fram um 20% aukning á takrólímus AUC þegar lifrarþegar sem tóku takrólímus fengu marga skammta af mýcófenólat mofetíli (1,5 g tekið tvisvar á dag, að morgni og að kvöldi). Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar mýcófenólat mofetíl ekki breyta þéttni takrólímus (sjá einnig kafla 4.4).

Lifandi bóluefni
Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóluefni. Mótefnasvörun við öðrum bóluefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

Börn
Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Hugsanlegar milliverkanir
Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýcófenólat mofetíli hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnapíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með píplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýcófenólats stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en Mycophenolate mofetil Teva meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis.

Meðganga

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Ekki má hefja meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu.

Við upphaf meðferðar verður að upplýsa kvenkyns sjúklinga sem geta eignast börn um aukna hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum og veita þeim ráð varðandi getnaðarvarnir og fyrirhugaðar barneignir.

Áður en meðferð með Mycophenolate mofetil Teva er hafin þurfa kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri að hafa sýnt neikvæða niðurstöðu úr tveimur þungunarprófum á sermi eða þvagi, með næmi a.m.k. 25 mIU/ml, svo ekki komi til óafvitandi útsetningar fósturs fyrir mýcófenólati. Ráðlagt er að framkvæma seinna prófið 8-10 dögum eftir fyrra prófið. Ef grætt er í líffæri úr látnum líffæragjafa og ekki er mögulegt að gera tvö þungunarpróf með 8-10 daga millibili áður en meðferð hefst (vegna tímasetningar þess að gjafalíffæri sé tiltækt) á að gera þungunarpróf rétt áður en meðferð hefst og annað 8-10 dögum síðar. Endurtaka á þungunarpróf eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef sjúklingur lætur vita að hlé hafi orðið á notkun getnaðarvarna). Ræða á niðurstöður allra þungunarprófa við sjúklinginn. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækninn ef þungun á sér stað.

Mýcófenólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;
- Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófenólat mofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófenólat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófenólat mofetíli á meðgöngu (samanborið við 2 til 3% hjá lifandi fæddum börnum í heildarþýðinu og u.þ.b. 4% til 5% hjá lifandi fæddum börnum líffæraþega sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum en mýcófenólat mofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir mýcófenólati ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynnt um eftirtaldar vanskapanir:
- Vanskapanir á eyrum (t.d. óeðlilega lagað eða ekkert ytra eyra), lokun á hlust (miðeyra);
- Vanskapanir í andliti, svo sem skarð í vör, klofinn góm, lítinn neðri kjálka (micrognathia) og breitt bil milli augna (hypertelorism);
- Vanskapanir á augum (t.d. augnloksglufa (coloboma));
- Meðfæddur hjartasjúkdómur, svo sem op á milli gátta eða slegla;
- Vanskapanir á fingrum (t.d. fjölfingrun (polydactyly), samgrónir fingur (syndactyly));
- Vanskapanir á barka og vélinda (t.d. vélindalokun (oesophageal atresia));
- Vanskapanir á taugakerfi svo sem klofinn hryggur.
- Óeðlileg nýru.

Auk þess hefur verið skýrt frá eftirtöldum vansköpunum í einstökum tilfellum:
- lítil augu (microphtalmia);
- meðfæddur gúll í æðaflækju í heila (congenital choroid plexus cyst);
- skortur á myndun glæruhimnu í heila (septum pellucidum agenesis);
- skortur á myndun lyktartaugar (olfactory nerve agenesis).

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófenólsýra skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófenólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að nota Mycophenolate mofetil Teva hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Karlar

Þær takmörkuðu klínísku upplýsingar sem eru tiltækar benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður fyrir mýcófenolat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapandi áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknum sýna að hámarksmagn MPA sem hugsanlega gæti borist í kvenkyns maka með sæði sé svo lítið að ólíklegt sé að það hefði áhrif. Sýnt hefur verið fram á að mýcófenolat hefur eituráhrif á erfðaefni í dýrarannsóknum í þéttni sem er eingöngu lítillega meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eituráhrifum á erfðaefni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldar varúðarráðstafanir: Karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf og kvenkyns mökum þeirra er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð karlkyns sjúklingsins stendur og í alls 90 daga eftir að notkun mýcófenolat mofetíls er hætt. Upplýsa á karlkyns sjúklinga sem eru færir um að geta barn um hugsanlega áhættu tengda því og þeir eiga að ræða hana við heilbrigðisstarfsmann með viðeigandi þjálfun.

Frjósemi

Mýcófenólat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta til inntöku sem námu allt að 20 mg/kg/dag. Altæk útsetning við þennan skammt er 2-3 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag hjá nýrnaþegum og 1,3-2 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag hjá hjartaþegum. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum ollu skammtar til inntöku sem námu 4,5 mg/kg/dag vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eituráhrifa hjá móður. Altæk útsetning við þennan skammt var um 0,5 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlun hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mýcófenólat mofetíl hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.
Mýcófenólat mofetíl getur valdið syfju, rugli, sundli, skjálfta og lágþrýstingi og sjúklingum er því ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga
Niðurgangur (allt að 52,6%), fækkun hvítra blóðkorna (allt að 45,8%), bakteríusýkingar (allt að 39,9%) og uppköst (allt að 39,1%) voru meðal algengustu og/eða alvarlegustu aukaverkana sem

tengdust gjöf mýcófenólat mofetíls ásamt cíklósporíni og barksterum. Einnig eru vísbendingar um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir
Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000). Vegna mikils munar á tíðni sumra aukaverkana eftir því hvers kyns líffæraígræðslu var um að ræða er tíðni tilgreind sérstaklega fyrir sjúklinga sem fengu nýrna-, lifrar- og hjartaígræðslu.

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	**Nýrnaígræðsla**	**Lifrarígræðsla**	**Hjartaígræðsla**
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Bakteríusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Sveppasýkingar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Frumdýrasýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Veirusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			
Góðkynja æxli í húð	Algengar	Algengar	Algengar
Eitilæxli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Eitilfrumukrabbamein	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æxli	Algengar	Algengar	Algengar
Húðkrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hreinn rauðkornabrestur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flekkblæðing	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafjöld	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýndareitilæxli (pseudo-lymphoma)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðflagnafæð	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Efnaskipti og næring			
Blóðsýring	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkólesterólhækkun	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðsykurhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Fitudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Blóðkalíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðmagnesíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	**Nýrnaígræðsla**	**Lifrarígræðsla**	**Hjartaígræðsla**
Þyngdarminnkun	Algengar	Algengar	Algengar
Geðræn vandamál			
Rugl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Þunglyndi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óróleiki	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
Kvíði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óeðlilegar hugsanir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Taugakerfi			
Sundl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofstæling vöðva	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Náladofi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnhöfgi	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar	Algengar
Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Hjarta			
Hraðsláttur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æðar			
Háþrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lágþrýstingur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitlablöðrur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Segamyndun í bláæðum	Algengar	Algengar	Algengar
Æðavíkkun	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Berkjuskúlkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Fleiðruvökvi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bandvefsmyndun í lungum	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri			
Þaninn kviður	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristilbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingartruflanir	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Vélindabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Ropi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Vindgangur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Magabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	**Nýrnaígræðsla**	**Lifrarígræðsla**	**Hjartaígræðsla**
Sár í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Ofvöxtur tannholds	Algengar	Algengar	Algengar
Garnastífla	Algengar	Algengar	Algengar
Sáramyndun í munni	Algengar	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Munnbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ónæmiskerfi			
Ofnæmi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Gammaglóbúlínskortur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat dehýdrógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrarbólga	Algengar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Gula	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Húð og undirhúð			
Bólur	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hárlos	Algengar	Algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofvöxtur í húð	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Stoðkerfi og bandvefur			
Liðverkir	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Máttleysi í vöðvum	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Nýru og þvagfæri			
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkað gildi þvagefnis í blóði	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóð í þvagi	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Skert nýrnastarfsemi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Þróttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kuldahrollur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bjúgur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðslit	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lasleiki	Algengar	Algengar	Algengar
Verkur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hiti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brátt bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing valinna aukaverkana

Illkynja sjúkdómar
Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu mýcófenólat mofetíli, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). Í upplýsingum um öryggi nýrna- og hjartaþega sem spanna þrjú ár komu ekki fram neinar breytingar á tíðni illkynja sjúkdóma samanborið við upplýsingar sem spönnuðu eitt ár. Lifrarþegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

Sýkingar
Allir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eru í aukinni hættu á bakteríu-, veiru- og sveppasýkingum (sem sumar geta verið banvænar), þ.m.t. tækifærissýkingum og endurvirkjun dulinna veirusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartaþelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mýkóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu mýcófenólat mofetíl (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum hjá nýrnaþegum, hjartaþegum og lifrarþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, CMV veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%.
Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrnakvilla sem tengdust BK-veiru auk tilvika ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) sem tengdust JC-veiru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. mýcófenólat mofetíl.

Blóð og eitlar
Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð, tengist mýcófenólat mofetíli og getur hún leitt til eða átt þátt í því að sýkingar eða blæðing komi upp (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um kyrningahrap (agranulocytosis) og daufkyrningafæð og er því ráðlagt að fylgjast reglulega með sjúklingum sem fá mýcófenólat mofetíl (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mýcófenólat mofetíli og hafa þessir kvillar í sumum tilvikum reynst banvænir.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu mýcófenólat mofetíl (sjá kafla 4.4).

Vart hefur orðið við einstök tilvik um óeðlilega myndun daufkyrninga, að meðtöldu áunnu Pelger-Huet frábrigði, hjá sjúklingum sem fengið hafa mýcófenólat mofetíl. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem merki um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá mýcófenólat mofetíl.

Meltingarfæri
Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýcófenólat mofetíls. Í klínísku lykilrannsóknunum var algengt að tilkynnt væri um sár í munni, vélinda, maga, skeifugörn og smáþörmum, sem oft voru erfiðari viðfangs vegna blæðingar, auk blóðugra uppkasta, sortusaurs og blæðandi maga- eða ristilbólgu. Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri voru hins vegar niðurgangur, ógleði og uppköst. Holsjárrannsóknir á sjúklingum með niðurgang sem tengdist mýcófenólat mofetíli hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisnunar í smáþörmum (intestinal villous atrophy) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi
Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. ofsabjúg og bráðaofnæmisviðbrögð.

Meðganga, sængurlega og burðarmál
Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir mýcófenólat mofetíli, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Meðfæddir kvillar
Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir mýcófenólat mofetíli ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, sjá nánar í kafla 4.6.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti
Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm og bandvefsmyndun í lungum hjá sjúklingum sem fengu mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum og olli það stundum dauða. Einnig hefur verið tilkynnt um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá börnum og fullorðnum.

Ónæmiskerfi
Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað
Mjög algengt var að tilkynnt væri um bjúg, þ.m.t. á útlimum, andliti og pung, í lykilrannsóknunum. Einnig var mjög algengt að tilkynnt væri um verki í stoðkerfi, svo sem vöðvaverki og verki í hálsi og baki.

Bráðu bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome) hefur verið lýst eftir markaðssetningu lyfsins, sem þverstæðukenndu for-bólguviðbragði sem tengist mýcófenólat mofetíli og mýcófenólsýru og einkennist af hita, liðverk, liðbólgu, vöðvaverkjum og hækkuðum gildum bólguvísa. Í birtum tilvikaskýrslum er lýst hröðum bata eftir að notkun lyfsins var hætt.

<u>Sérstakir sjúklingahópar</u>

Börn
Tegund og tíðni aukaverkana í klínískri rannsókn sem tók til 92 sjúklinga á aldrinum 2 til 18 ára sem gefið var 600 mg/m^2 af mýcófenólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag voru almennt svipaðar og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af mýcófenólat mofetíli tvisvar á dag. Hins vegar, voru eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir algengari hjá börnum, sérstaklega börnum yngri en 6 ára að aldri, samanborið við fullorðna: Niðurgangur, blóðsýking, hvítfrumnafæð, blóðleysi og sýking.

Aldraðir
Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá Mycophenolate mofetil Teva sem hluta af samsettri ónæmisbælandi meðferð geta verið í meiri hættu á að fá vissar sýkingar (m.a. CMV vefjaífarandi sjúkdóm) og hugsanlega maga- og þarmablæðingu og lungnabjúg en yngri einstaklingar.

<u>Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu</u>
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Tilkynningar um ofskömmtun með mýcófenólat mofetíli hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í mörgum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Í þeim ofskömmtunartilvikum þar sem tilkynnt var um aukaverkanir eru þær innan þekkts ramma um öryggi lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmtun með mýcófenólat mofetíli gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4). Ef daufkyrningafæð kemur fram á að hætta að gefa Mycophenolate mofetil Teva eða minnka skammt (sjá kafla 4.4).

Ekki er hægt búast við að blóðskilun fjarlægi svo mikið af MPA eða MPAG að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestýramín, geta fjarlægt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: LO4A A06

Verkunarháttur
Mýcófenólat mofetíl er 2-morfólínetýl ester af mýcófenólsýru (MPA). MPA er sértækur og afturkræfur hemill á virkni IMPDH, án samkeppni, og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcleótíðs án þess að tengjast DNA. Þar sem T- og B-eitilfrumur geta ekki fjölgað sér án *de novo* nýmyndunar purína meðan aðrar frumur geta notað endurnotkunarferli, eru frumubælandi áhrif MPA meiri á eitilfrumur en aðrar frumur.
Auk þess að hindra virkni IMPDH og valda þannig skorti á eitilfrumum hefur MPA áhrif á varðstöðvar (checkpoints) sem stýra efnaskipum eitilfrumna. Með því að nota CD4+ T-eitilfrumur úr mönnum hefur verið sýnt fram á að MPA breytir umritunarvirkni í eitilfrumum úr fjölgunarástandi í niðurbrotsferla sem skipta máli fyrir efnaskipti og lifun og leiða til vanvirkni T-eitilfrumna, þannig að þær svara ekki lengur sértækum mótefnavaka sínum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku frásogast mýcófenólat mofetíl hratt og vel og breytist í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnaígræðslu, tengist virkni mýcófenólat mofetíls til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýcófenólat mofetíls eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94% miðað við mýcófenólat mofetíl í bláæð. Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásog (AUC fyrir MPA) mýcófenólat mofetíls var þegar það var gefið nýrnaþegum í skömmtum sem námu 1,5 g tvisvar á dag. Þó dró úr C_{max} fyrir MPA um 40% þegar matur var til staðar. Mýcófenólat mofetíl mælist ekki almennt í plasma eftir gjöf til inntöku.

Dreifing

Vegna endurupptöku í þörmum eykst blóðþéttni MPA venjulega aftur um 6-12 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Lækkun á AUC fyrir MPA sem nemur um 40% tengist samhliða gjöf kólestýramíns (4 g þrisvar á dag), sem bendir til þess að um umtalsverða lifrar - þarmahringrás sé að ræða.
MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97% bundið albúmíni í plasma.
Stuttu eftir ígræðslu (< 40 dögum eftir ígræðslu) var meðal AUC fyrir MPA um 30% lægra og C_{max} um 40% lægra en þegar lengra var liðið frá ígræðslu (3-6 mánuðum eftir ígræðslu) hjá nýrna-, hjarta- og lifrarþegum.

Umbrot

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa (ísóensímsins UGT1A9) og myndar óvirkt fenólglúkúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítils háttar magn af acýlglúkúroníði (AcMPAG). AcMPAG er

lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýcófenólat mofetíls (niðurgangi, hvítfrumnafæð).

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófenólat mofetíli sem tekinn er inn endurheimtist algjörlega, 93% af gefnum skammti endurheimtist í þvagi og 6% í saur. Megnið (um 87%) af gefnum skammti skilst út í þvagi sem MPAG.

Í klínískum styrkleikum er ekki hægt að fjarlægja MPA og MPAG með blóðskilun. Þó er hægt að fjarlægja MPAG í litlum mæli þegar blóðþéttni MPAG er mikil (> 100 µg/ml). Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestýramín, minnka AUC fyrir MPA með því að breyta lifrar - þarmahringrás lyfsins (sjá kafla 4.9).
Afdrif MPA ráðast af nokkrum flutningskerfum. Pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (organic anion-transporting polypeptides, OATP) og prótein sem tengist fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) eiga þátt í afdrifum MPA; ísóform OATP, MRP2 og prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (breast cancer resistance protein, BCRP) eru flutningsprótein sem tengjast útskilnaði glúkúróníða í galli. Prótein sem veldur fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance protein 1, MDR1) getur einnig flutt MPA, en framlag þess virðist einskorðað við frásog. Í nýrum eiga MPA og umbrotsefni þess öflugar milliverkanir við flutningskerfi fyrir lífrænar anjónir í nýrum.

Lifrar-þarmahringrás (enterohepatic recirculation) truflar nákvæma ákvörðun á breytum sem lýsa afdrifum MPA; eingöngu er hægt að gefa upp sýnileg (apparent) gildi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sjálfsofnæmissjúkdóma sást úthreinsun sem var u.þ.b. 10,6 l/klst og 8,27 l/klst, í þeirri röð, og helmingunartími sem var 17 klst. Meðalgildi fyrir úthreinsun voru hærri hjá líffæraþegum (á bilinu 11,9-34,9 l/klst) og meðalgildi helmingunartíma lægri (5-11 klst) og var lítill munur á nýrna-, lifrar- og hjartaþegum. Einstaklingsmunur var á þessum breytum fyrir brotthvarf eftir því hvaða aðra meðferð með ónæmisbælandi lyfjum sjúklingarnir fengu, tíma frá líffæraígræðslu, þéttni albúmíns í plasma og nýrnastarfsemi. Þessir þættir skýra hvers vegna sýnileg útsetning er minni þegar CellCept er gefið samhliða cíklósporíni (sjá kafla 4.5) og hvers vegna þéttni lyfsins í plasma hefur tilhneigingu til að aukast með tímanum, frá því sem sést fyrst eftir líffæraígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Í rannsókn þar sem einn skammtur var gefinn (6 einstaklingar í hópi) var meðal AUC fyrir MPA hjá einstaklingum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m^2) 28-75% hærra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir MPAG eftir einn skammt var að meðaltali 3-6 sinnum hærra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi eða heilbrigðum einstaklingum, en það er í samræmi við þekktan nýrnaútskilnað MPAG. Áhrif margra skammta af mýcófenólat mofetíli á sjúklinga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Seinkun á að nýru taki við sér
Hjá sjúklingum sem urðu fyrir því að nýrun tóku ekki við sér strax eftir ígræðslu var meðal $AUC_{0\text{-}12\ klst.}$ fyrir MPA sambærilegt við það sem var hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Meðal $AUC_{0\text{-}12\ klst.}$ fyrir MPAG var 2-3 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Fram getur komið tímabundin hækkun á óbundna hlutanum og blóðþéttni MPA hjá sjúklingum þar sem nýrun tóku ekki strax við sér. Ekki virðist þurfa að aðlaga Mycophenolate mofetil Teva skammta.

Skert lifrarstarfsemi
Hjá sjálfboðaliðum með skorpulifur af völdum áfengisneyslu hafði lifrarsjúkdómurinn tiltölulega lítil áhrif á MPA glúkúróníðtengingu í lifur. Áhrif lifrarsjúkdóms á þessa ferla fara sennilega eftir viðkomandi sjúkdómi. Áhrif gætu verið önnur við lifrarsjúkdóm með ríkjandi skemmdir á gallvegum, svo sem við gallskorpulifur á byrjunarstigi.

Börn
Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá 49 börnum (á aldrinum 2 til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m^2 af mýcófenólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu mýcófenólat mofetíl skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period). AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá börnum og fullorðnum.

Aldraðir
Ekki hefur sést munur á lyfjahvörfum mýcófenólat mofetíls og umbrotsefna þess hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri líffæraþegum.

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur
Rannsókn á samtímis töku mýcófenólat mofetíls (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etinýlestradíól (0,02 mg til 0,04 mg) og levónorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desógestrel (0,15 mg) eða gestóden (0,05 mg til 0,10 mg) hjá 18 konum, sem ekki höfðu farið í líffæraflutning (tóku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif mýcófenólat mofetíls á bælandi áhrif getnaðarvarnartaflnanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á serum þéttni gulbússtýrihormóns (LH), eggbússtýrihormón (FSH) og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka mýcófenólat mofetíls hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Í tilraunalíkönum var mýcófenólat mofetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýrarannsóknum á krabbameinsmyndun leiddi til um 2-3 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem vart varð við hjá nýrnaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 2 g/dag og 1,3-2 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem sást hjá hjartaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 3 g/dag.

Tvær prófanir á eituráhrifum á gen (*in vitro* prófun á eitilæxlum í músum og *in vivo* músa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýcófenólat mofetíl valdi afbrigðileika á litningum. Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun núkleótíða í næmum frumum. Önnur *in vitro* próf til greiningar á stökkbreytandi áhrifum á gen sýndu ekki fram á eituráhrif á gen.

Í rannsóknum á vansköpun hjá rottum og kanínum var um uppsog efna og vanskapanir að ræða í fóstrum hjá rottum við 6 mg/kg/dag (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kanínum við 90 mg/kg/dag (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahaull) án eituráhrifa á móður. Magn í líkamanum við þessi gildi jafngildir nokkurn veginn eða er minna en 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega (sjá kafla 4.6).

Blóðmyndunar- og eitlakerfi voru þau líffæri sem fyrst og fremst urðu fyrir áhrifum í rannsóknum á eituráhrifum mýcófenólat mofetíls hjá rottum, músum, hundum og öpum. Áhrif þessi komu fram við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagðan skammt sem nam 2 g/dag hjá nýrnaþegum. Áhrif á meltingarfæri sáust hjá hundum við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagða skammta. Áhrif á meltingarfæri og nýru sem voru í samræmi við vessaþurrð sáust líka hjá öpum við hæsta skammt (magn í líkamanum sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýcófenólat mofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis
forgelatíneruð sterkja (maís)
pólyvídón K-30
natríumcroskarmellósi
magnesíum stearat

Hylkisskel
Hylkislok
indígókarmín (E132)
títantvíoxíð (E171)
gelatín
Meginhluti hylkis
rautt járnoxíð (E172)
gult járnoxíð (E172)
títantvíoxíð (E171)
gelatín
svart blek sem inniheldur: gljáefni (shellac), svart járnoxíð (E172), própýlen gýkól og kalíum hýdroxíð.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæjar PVC/PVdC-álþynnupakkningar í pakkningastærðum með 100 eða 300 eða 100 x 1 hylkjum í hverri öskju.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/439/001 (100 hylki)
EU/1/07/439/002 (300 hylki)
EU/1/07/439/006 (100 x 1 hylki)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. febrúar 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar http://www.serlyfjaskra.is.

1. HEITI LYFS

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert tafla inniheldur 500 mg af mýcófenólat mofetíl.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Ljósfjólublá, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, merkt með „M500“ öðru megin og ómerkt hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Mycophenolate mofetil Teva er ætlað til nota samhliða cíklósporíni og barksterum fyrirbyggjandi gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýrna-, hjarta- eða lifrarígræðslu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um notkun og meðferð með á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

<u>Skammtar</u>

Notkun við nýrnaígræðslur

Fullorðnir
Hefja á meðferð með innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur).

Börn og unglingar 2 til 18 ára
Ráðlagður skammtur af mýcófenólat mofetíl er 600 mg/m^2 til inntöku tvisvar á dag (að hámarki 2 g á dag). Töflum á einungis að ávísa til sjúklinga með líkamsyfirborð stærra en 1,5 m^2, í skammti sem nemur 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur). Þar sem sumar aukaverkanir koma oftar fram í þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8) en hjá fullorðnum gæti þurft tímabundið að minnka skammta eða rjúfa meðferð; taka verður tillit til klínískra þátta sem skipta máli þ.m.t. hversu alvarlegar aukaverkanirnar eru.

Börn < 2 ára
Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um öryggi og verkun hjá börnum undir 2 ára aldri. Þessar upplýsingar eru ófullnægjandi til að byggja á skammtaráðleggingar og því er notkun fyrir þennan aldurshóp ekki ráðlögð.

Notkun við hjartaígræðslur

Fullorðnir
Hefja á meðferð með innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá hjartaþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn
Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir börn sem farið hafa í hjartaígræðslu.

Notkun við lifrarígræðslur

Fullorðnir
Gefa skal mýcófenólat mofetíl í bláæð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á Mycophenolate mofetil Teva til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn
Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir börn sem farið hafa í lifrarígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ráðlagður skammtur sem nemur 1 g gefinn tvisvar á dag hjá nýrnaþegum og 1,5 g tvisvar á dag hjá hjarta- eða lifrarþegum hentar fyrir aldraða.

Skert nýrnastarfsemi
Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m^2), þegar nokkuð er liðið frá ígræðslu, á að forðast að gefa stærri skammta en 1 g tvisvar á dag. Ennfremur skal fylgjast náið með þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum þótt nýrun taki seint við sér eftir aðgerð (sjá kafla 5.2). Ekki eru til staðar upplýsingar um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun
Mýcófenólsýra (MPA) er virkt umbrotsefni mýcófenólat mofetíls. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta af Mycophenolate mofetil Teva eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlaga skammta Mycophenolate mofetil Teva eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirliggjandi.

Börn
Engin gögn liggja fyrir um meðferð við fyrstu höfnun líffæris eða höfnun sem ekki minnkar við lyfjameðferð (refractory rejection) hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

<u>Lyfjagjöf</u>

Til inntöku.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófenólat mofetíls hjá rottum og kanínum, á ekki að mylja töflur.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófenólat mofetíli, mýcófenólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn Mycophenolate mofetil Teva hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

Ekki má hefja meðferð með Mycophenolate mofetil Teva hjá konum á barneignaraldri ef ekki liggur fyrir neikvætt þungunarpróf, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva á meðgöngu nema engin önnur meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris (sjá kafla 4.6).

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Æxli

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið Mycophenolate mofetil Teva, er hættara við að fá eitilæxli og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera tengd því hve mikil og langvinn bælingin er frekar en notkun tiltekinna efna. Almennt er ráðlagt að takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla á húðina með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.

Sýkingar

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á m. Mycophenolate mofetil Teva, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8). Meðal slíkra sýkinga eru endurvirkjun bældra veirusýkinga, svo sem lifrarbólgu B eða lifrarbólgu C og sýkingar af völdum pólýómaveira (nýrnakvilli af völdum BK veiru og ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) af völdum JC veiru). Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrarbólgu B og lifrarbólgu C hjá sjúklingum sem bera þessar sýkingar í sér og fá ónæmisbælandi lyf. Sýkingarnar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem læknar skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýcófenólsýra hefur frumuhemjandi áhrif á B- og T-eitilfrumur og því getur COVID-19 sjúkdómur orðið alvarlegri og á þá að íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð.

Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun í tengslum við endurteknar sýkingar hjá sjúklingum sem fá mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar mýcófenólat mofetíl var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttni hjá sjúklingum sem nota mýcófenólat mofetíl og fá endurteknar sýkingar. Ef um viðvarandi gammaglóbúlínlækkun er að ræða þannig að það skipti máli klínískt ætti að íhuga viðeigandi klínískar aðgerðir, með tilliti til öflugra frumudrepandi áhrifa mycophenolsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá öndunarfærum þegar mýcófenólat mofetíl var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlki getur tengst gammaglóbúlínlækkun eða beinum áhrifum á lungu. Einnig hefur verið tilkynnt um stök tilvik millivefslungnasjúkdóms og bandvefsmyndunar í lungum, sem sum leiddu til dauða (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að rannsaka sjúklinga sem fá þrálát einkenni frá öndunarfærum, svo sem hósta eða mæði.

Blóð og ónæmiskerfi

Fylgjast á með sjúklingum á Mycophenolate mofetil Teva varðandi hvítkornafæð sem getur tengst Mycophenolate mofetil Teva sjálfu, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á Mycophenolate mofetil Teva eiga að fara í heildarblóðkornatalningu vikulega fyrsta mánuðinn, tvisvar á mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðar og síðan einu sinni í mánuði

út fyrsta árið. Ef hvítkornafæð kemur fram (heildarfjöldi hvítkorna < 1,3 x 10^3/µl), getur verið rétt að gera hlé á Mycophenolate mofetil Teva meðferð eða stöðva hana.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Ekki er vitað hvernig mýcófenólat mofetíl stuðlar að hreinum rauðkornabresti. Hreinn rauðkornabrestur getur gengið til baka þegar skammtar eru minnkaðir eða meðferð með Mycophenolate mofetil Teva er hætt. Ekki á að breyta Mycophenolate mofetil Teva meðferð nema undir viðeigandi eftirliti hjá líffæraþegum svo lágmarka megi hættu á höfnun á ígræðslu (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum sem fá Mycophenolate mofetil Teva skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænt mar, blæðingu eða önnur merki um beinmergsbilun.

Láta skal sjúklinga vita að bólusetningar geti gefið minni árangur og að forðast eigi notkun lifandi, veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með Mycophenolate mofetil Teva stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísa lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Meltingarfæri

Mýcófenólat mofetíl hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar Mycophenolate mofetil Teva er gefið sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

Mycophenolate mofetil Teva er IMPDH (inósín mónófosfat dehýdrógenasa) hemill. Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hýpoxantín-gúanín fosfóríbósýl-transferasa (HGPRT), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar samsettri meðferð er breytt úr meðferð sem inniheldur ónæmisbælandi lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás mýcófenólsýru (MPA), t.d. cíklósporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sirolímus eða belatacept, eða öfugt, þar sem það getur valdið breytingum á útsetningu fyrir MPA. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA (t.d. kólestýramíns eða sýklalyfja), þar sem þau geta minnkað þéttni mýcófenólat mofetíl í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5). Viðeigandi getur verið að viðhafa eftirlit með lækningalegri þéttni MPA (therapeutic drug monitoring) þegar skipt er um samsetta meðferð (t.d. úr cíklósporíni í takrólímus eða öfugt) eða til að tryggja fullnægjandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem tengist ónæmiskerfinu (t.d. hættu á höfnun, meðferð með sýklalyfjum, viðbót eða fjarlægingu lyfs sem milliverkar við lyfið).

Ekki er ráðlegt að gefa mýcófenólat mofetíl samhliða azatíópríni þar sem slík samhliða gjöf hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um hlutfall áhættu og ávinnings við notkun mýcófenólat mofetíls í samsetningu með sirólímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tilteknar sýkingar (þ.m.t. ífarandi vefjasýkingu af völdum cýtómegalóveiru) og hugsanlega blæðingar í meltingarvegi og lungnabjúg, í samanburði við yngri einstaklinga (sjá kafla 4.8).

Vanskapandi áhrif

Mýcófenólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum. Tilkynnt hefur verið um fósturlát (tíðni 45% til 49%) og meðfæddar vanskapanir (áætluð tíðni 23% til 27%) eftir útsetningu fyrir MMF á meðgöngu. Því má ekki nota Mycophenolate mofetil Teva á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri um áhættuna og eiga þeir að fylgja ráðleggingum í kafla 4.6. (t.d. varðandi getnaðarvarnir og þungunarpróf) fyrir meðferð með mýcófenólati, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófenólat átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækninn ef hugsanlegt er að þungun hafi orðið.

Getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

Vegna traustra klínískra upplýsinga sem sýna mikla hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum ef mýcófenólat mofetíl er notað á meðgöngu á að gera allar hugsanlegar ráðstafanir til að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en Mycophenolate mofetil Teva meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis til að lágmarka hættu á að getnaðarvarnir bregðist og óæskilegum þungunum.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla í kafla 4.6.

Fræðsluefni

Markaðsleyfishafi mun útbúa fræðsluefni til heilbrigðisstarfsmanna til að auðvelda þeim að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur verði útsett fyrir mýcófenólati í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðsluefninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófenólats og veitt ráðgjöf um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og þörf fyrir þungunarpróf. Læknar eiga að veita konum á barneignaraldri ítarlega ráðgjöf um vansköpunarhættu og getnaðarvarnir og karlkyns sjúklingum eftir því sem við á.

Aðrar varúðarráðstafanir

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að notkun mýcófenólats er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófenólats er hætt.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Acíklóvír
Blóðþéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýcófenólat mofetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólglúkúróníðs mýcófenólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8%) og eru ekki taldar klínískt marktækar. Þar sem blóðþéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og blóðþéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýcófenólat mofetíl og acíklóvír, eða forlyf þess, t.d. valacíclóvír, keppi um útskilnað með píplaseytingu og frekari aukning á blóðþéttni beggja lyfja getur þá komið fram.

Sýrubindandi lyf og prótónpumpuhemlar
Minnkuð útsetning fyrir MPA hefur sést þegar sýrubindandi lyf, svo sem magnesíum hýdroxíð og álhýdroxíð, og prótónpumpuhemlar, þ.m.t. lansóprazól og pantóprazól, voru gefin samtímis mýcófenólat mofetíli. Enginn marktækur munur sást þegar borin var saman tíðni höfnunar ígræðslu og tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) milli sjúklinga sem fengu mýcófenólat mofetíl ásamt prótónpumpuhemlum og sjúklinga sem fengu mýcófenólat mofetíl án prótónpumpuhemla. Þessar niðurstöður styðja að það sama eigi við um öll sýrubindandi lyf, þar sem minnkun á útsetningu þegar mýcófenólat mofetíl er gefið samtímis magnesíum hýdroxíði og álhýdroxíði er verulega minni en þegar mýcófenólat mofetíl er gefið samtímis prótónpumpuhemlum.

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestýramín, cíklósporín A, sýklalyf)
Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum mýcófenólat mofetíls.

Kólestýramín
Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófenólat mofetíli hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestýramíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttniferli (AUC) fyrir MPA um 40% (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf þar sem það getur dregið úr áhrifum mýcófenólat mofetíls.

Cíklósporín A
Mýcófenólat mofetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf cíklósporíns A (CsA). Hins vegar má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA ef samhliða gjöf CsA er stöðvuð. CsA hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA, sem leiðir til 30-50% minni útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og hafa fengið mýcófenólat mofetíl og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímus eða belatacept og svipaða skammta af mýcófenólat mofetíli (sjá einnig kafla 4.4). Á hinn bóginn má búast við breytingum á útsetningu fyrir MPA þegar skipt er um meðferð úr CsA í einhver þeirra ónæmisbælandi lyfja sem ekki hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA.

Sýklalyf sem útrýma bakteríum sem framleiða β-glúkúrónídasa í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókínólón og sýklalyf úr flokki penicillínlyfja) geta haft áhrif á lifrar-þarma hringrás MPAG/MPA og þannig leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir MPA. Upplýsingar liggja fyrir um eftirtalin sýklalyf:

Cípróflоxacín eða amoxicillín með klavúlansýru
Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni MPA rétt áður en skammtur er gefinn (lágþéttni) sem nemur um 50% hjá nýrnaþegum næstu daga eftir að byrjað er að gefa cípróflоxacín eða amoxicillín ásamt klavúlansýru til inntöku. Áhrifin dvínuðu yfirleitt með áframhaldandi sýklalyfjanotkun og hurfu yfirleitt nokkrum dögum eftir að meðferð með sýklalyfjum var hætt. Ekki er víst að breytingin á gildinu rétt áður en skammtur er gefinn endurspegli nákvæmlega breytingar á heildarútsetningu fyrir MPA. Því á venjulega ekki að þurfa að breyta skammti Mycophenolate mofetil Teva ef ekki liggur fyrir klínísk vísbending um vanstarfsemi ígræðslu. Hins vegar á að fylgjast vel með á meðan samsetningin er gefin og í stuttan tíma eftir sýklalyfja meðferð.

Norfloxacín og metronidazól
Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu mýcófenólat mofetíl samhliða norfloxacíni eða metronidazóli. Hins vegar ef norfloxacín og metronidazól voru gefin saman minnkaði útsetning fyrir MPA um u.þ.b. 30% eftir einn skammt af mýcófenólat mofetíli.

Trímetóprím/súlfametoxazól
Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

Lyf sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu (t.d. ísavúkónazól, telmisartan)
Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu MPA geta breytt útsetningu fyrir MPA. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samhliða mýcófenólat mofetíli.

Ísavúkónazól
Við samhliða gjöf ísavúkónazóls sást 35% aukning á útsetningu ($AUC_{0-\infty}$) fyrir MPA.

Telmisartan
Samtímis gjöf telmisartans og mýcófenólat mofetíls leiddi til u.þ.b. 30% minnkunar á þéttni MPA. Telmisartan breytir brotthvarfi MPA með því að örva tjáningu PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), sem síðan leiðir til aukinnar tjáningar og virkni úridín difosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu mýcófenólat mofetíl með og án samtímis gjafar telmisartans sáust engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

Gancíklóvír
Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófenólat mofetíli til inntöku og gancíklóvíri í bláæð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mýcófenólat mofetíls (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnapíplaseytingu) leiði til aukningar á styrkleika MPAG og gancíklóvírs. Ekki er gert ráð fyrir neinni meiri háttar breytingu á lyfjahvörfum MPA og ekki er farið fram á skammtaaðlögun á Mycophenolate mofetil Teva. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá mýcófenólat mofetíl og gancíklóvír eða forlyf þess, t.d. valgancíklóvír, samhliða skal fylgjast með skammtaráðleggingum fyrir gancíklóvír og hafa á góða gát á sjúklingum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku
Samtímis gjöf mýcófenólat mofetíls og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfhrif eða lyfjahvörf og lyfhrif getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

Rífampicín
Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka cíklósporín, dró samhliða gjöf mýcófenólat mofetíls og rífampicíns úr útsetningu fyrir MPA ($AUC_{0-12\ klst.}$) um 18% til 70%. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga Mycophenolate mofetil Teva skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

Sevelamer
30% minnkun á C_{max} og 25% minnkun á $AUC_{0-12\ klst.}$ fyrir MPA kom fram þegar mýcófenólat mofetíl var gefið samhliða sevelamer en án klínískra afleiðinga (t.d. höfnun á ígræðslu). Hins vegar er ráðlagt að gefa Mycophenolate mofetil Teva að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða þremur klukkustundum eftir inntöku sevelamer til að minnka áhrif á frásog MPA. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir mýcófenólat mofetíl með fosfatbindandi lyfjum öðrum en sevelamer.

Takrólímus
Hjá lifrarþegum sem hófu meðferð með mýcófenólat mofetíli og takrólímus hafði samhliða gjöf takrólímus ekki áhrif sem máli skipti á AUC og C_{max} fyrir MPA, virka efnið í mýcófenólat mofetíli. Aftur á móti kom fram um 20% aukning á takrólímus AUC þegar lifrarþegar sem tóku takrólímus fengu marga skammta af mýcófenólat mofetíli (1,5 g tekið tvisvar á dag, að morgni og að kvöldi). Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar mýcófenólat mofetíl ekki breyta þéttni takrólímus (sjá einnig kafla 4.4).

Lifandi bóluefni
Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóluefni. Mótefnasvörun við öðrum bóluefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

Börn
Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Hugsanlegar milliverkanir
Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýcófenólat mofetíli hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnapíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með píplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýcófenólats stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en Mycophenolate mofetil Teva meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis.

Meðganga

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Ekki má hefja meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu.

Við upphaf meðferðar verður að upplýsa kvenkyns sjúklinga sem geta eignast börn um aukna hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum og veita þeim ráð varðandi getnaðarvarnir og fyrirhugaðar barneignir.

Áður en meðferð með Mycophenolate mofetil Teva er hafin þurfa kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri að hafa sýnt neikvæða niðurstöðu úr tveimur þungunarprófum á sermi eða þvagi, með næmi a.m.k. 25 mIU/ml, svo ekki komi til óafvitandi útsetningar fósturs fyrir mýcófenólati. Ráðlagt er að framkvæma seinna prófið 8-10 dögum eftir fyrra prófið. Ef grætt er í líffæri úr látnum líffæragjafa og ekki er mögulegt að gera tvö þungunarpróf með 8-10 daga millibili áður en meðferð hefst (vegna tímasetningar þess að gjafalíffæri sé tiltækt) á að gera þungunarpróf rétt áður en meðferð hefst og annað 8-10 dögum síðar. Endurtaka á þungunarpróf eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef sjúklingur lætur vita að hlé hafi orðið á notkun getnaðarvarna). Ræða á niðurstöður allra þungunarprófa við sjúklinginn. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að hafa tafarlaust samband við lækninn ef þungun á sér stað.

Mýcófenólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;
- Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófenólat mofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófenólat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófenólat mofetíli á meðgöngu (samanborið við 2 til 3% hjá lifandi fæddum börnum í heildarþýðinu og u.þ.b. 4% til 5% hjá lifandi fæddum börnum líffæraþega sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum en mýcófenólat mofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir mýcófenólati ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynnt um eftirtaldar vanskapanir:
- Vanskapanir á eyrum (t.d. óeðlilega lagað eða ekkert ytra eyra), lokun á hlust (miðeyra);
- Vanskapanir í andliti, svo sem skarð í vör, klofinn góm, lítinn neðri kjálka (micrognathia) og breitt bil milli augna (hypertelorism);
- Vanskapanir á augum (t.d. augnloksglufa (coloboma));
- Meðfæddur hjartasjúkdómur, svo sem op á milli gátta eða slegla;
- Vanskapanir á fingrum (t.d. fjölfingrun (polydactyly), samgrónir fingur (syndactyly));
- Vanskapanir á barka og vélinda (t.d. vélindalokun (oesophageal atresia));
- Vanskapanir á taugakerfi svo sem klofinn hryggur.
- Óeðlileg nýru.

Auk þess hefur verið skýrt frá eftirtöldum vansköpunum í einstökum tilfellum:
- lítil augu (microphtalmia);
- meðfæddur gúll í æðaflækju í heila (congenital choroid plexus cyst);
- skortur á myndun glæruhimnu í heila (septum pellucidum agenesis);
- skortur á myndun lyktartaugar (olfactory nerve agenesis).

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófenólsýra skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófenólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að nota Mycophenolate mofetil Teva hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

Karlar

Þær takmörkuðu klínísku upplýsingar sem eru tiltækar benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður fyrir mýcófenolat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapandi áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknum sýna að hámarksmagn MPA sem hugsanlega gæti borist í kvenkyns maka með sæði sé svo lítið að ólíklegt sé að það hefði áhrif. Sýnt hefur verið fram á að mýcófenolat hefur eituráhrif á erfðaefni í dýrarannsóknum í þéttni sem er eingöngu lítillega meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eituráhrifum á erfðaefni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldar varúðarráðstafanir: Karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf og kvenkyns mökum þeirra er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð karlkyns sjúklingsins stendur og í alls 90 daga eftir að notkun mýcófenolat mofetíls er hætt. Upplýsa á karlkyns sjúklinga sem eru færir um að geta barn um hugsanlega áhættu tengda því og þeir eiga að ræða hana við heilbrigðisstarfsmann með viðeigandi þjálfun.

Frjósemi

Mýcófenólat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta til inntöku sem námu allt að 20 mg/kg/dag. Altæk útsetning við þennan skammt er 2-3 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag hjá nýrnaþegum og 1,3-2 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag hjá hjartaþegum. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum ollu skammtar til inntöku sem námu 4,5 mg/kg/dag vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eituráhrifa hjá móður. Altæk útsetning við þennan skammt var um 0,5 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlun hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Mýcófenólat mofetíl hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.
Mýcófenólat mofetíl getur valdið syfju, rugli, sundli, skjálfta og lágþrýstingi og sjúklingum er því ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga
Niðurgangur (allt að 52,6%), fækkun hvítra blóðkorna (allt að 45,8%), bakteríusýkingar (allt að 39,9%) og uppköst (allt að 39,1%) voru meðal algengustu og/eða alvarlegustu aukaverkana sem

tengdust gjöf mýcófenólat mofetíls ásamt cíklósporini og barksterum. Einnig eru vísbendingar um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir
Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000). Vegna mikils munar á tíðni sumra aukaverkana eftir því hvers kyns líffæraígræðslu var um að ræða er tíðni tilgreind sérstaklega fyrir sjúklinga sem fengu nýrna-, lifrar- og hjartaígræðslu.

Tafla 1 Aukaverkanir

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	**Nýrnaígræðsla**	**Lifrarígræðsla**	**Hjartaígræðsla**
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Bakteríusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Sveppasýkingar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Frumdýrasýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Veirusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)			
Góðkynja æxli í húð	Algengar	Algengar	Algengar
Eitilæxli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Eitilfrumukrabbamein	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æxli	Algengar	Algengar	Algengar
Húðkrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóð og eitlar			
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hreinn rauðkornabrestur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flekkblæðing	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafjöld	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýndareitilæxli (pseudo-lymphoma)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðflagnafæð	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Efnaskipti og næring			
Blóðsýring	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkólesterólhækkun	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðsykurhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Fitudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Blóðkalíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðmagnesíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	**Nýrnaígræðsla**	**Lifrarígræðsla**	**Hjartaígræðsla**
Þyngdarminnkun	Algengar	Algengar	Algengar
Geðræn vandamál			
Rugl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Þunglyndi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óróleiki	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
Kvíði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óeðlilegar hugsanir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Taugakerfi			
Sundl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofstæling vöðva	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Náladofi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnhöfgi	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar	Algengar
Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Hjarta			
Hraðsláttur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Æðar			
Háþrýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lágþrýstingur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitlablöðrur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Segamyndun í bláæðum	Algengar	Algengar	Algengar
Æðavíkkun	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			
Berkjuskúlkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Fleiðruvökvi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bandvefsmyndun í lungum	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Meltingarfæri			
Þaninn kviður	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristilbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingartruflanir	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Vélindabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Ropi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Vindgangur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Magabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	**Nýrnaígræðsla**	**Lifrarígræðsla**	**Hjartaígræðsla**
Sár í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Ofvöxtur tannholds	Algengar	Algengar	Algengar
Garnastífla	Algengar	Algengar	Algengar
Sáramyndun í munni	Algengar	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Munnbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ónæmiskerfi			
Ofnæmi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Gammaglóbúlínskortur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Lifur og gall			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat dehýdrógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrarbólga	Algengar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Gula	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Húð og undirhúð			
Bólur	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hárlos	Algengar	Algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofvöxtur í húð	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Stoðkerfi og bandvefur			
Liðverkir	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Máttleysi í vöðvum	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Nýru og þvagfæri			
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkað gildi þvagefnis í blóði	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóð í þvagi	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Skert nýrnastarfsemi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Þróttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kuldahrollur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bjúgur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðslit	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lasleiki	Algengar	Algengar	Algengar
Verkur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hiti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brátt bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing valinna aukaverkana

Illkynja sjúkdómar
Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu mýcófenólat mofetíli, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). Í upplýsingum um öryggi nýrna- og hjartaþega sem spanna þrjú ár komu ekki fram neinar breytingar á tíðni illkynja sjúkdóma samanborið við upplýsingar sem spönnuðu eitt ár. Lifrarþegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

Sýkingar
Allir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eru í aukinni hættu á bakteríu-, veiru- og sveppasýkingum (sem sumar geta verið banvænar), þ.m.t. tækifærissýkingum og endurvirkjun dulinna veirusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartaþelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mýkóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu mýcófenólat mofetíl (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum hjá nýrnaþegum, hjartaþegum og lifrarþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, CMV veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%.
Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrnakvilla sem tengdust BK-veiru auk tilvika ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) sem tengdust JC-veiru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. mýcófenólat mofetíl.

Blóð og eitlar
Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð, tengist mýcófenólat mofetíli og getur hún leitt til eða átt þátt í því að sýkingar eða blæðing komi upp (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um kyrningahrap (agranulocytosis) og daufkyrningafæð og er því ráðlagt að fylgjast reglulega með sjúklingum sem fá mýcófenólat mofetíl (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mýcófenólat mofetíli og hafa þessir kvillar í sumum tilvikum reynst banvænir.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu mýcófenólat mofetíl (sjá kafla 4.4).

Vart hefur orðið við einstök tilvik um óeðlilega myndun daufkyrninga, að meðtöldu áunnu Pelger-Huet frábrigði, hjá sjúklingum sem fengið hafa mýcófenólat mofetíl. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem merki um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá mýcófenólat mofetíl.

Meltingarfæri
Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýcófenólat mofetíls. Í klínísku lykilrannsóknunum var algengt að tilkynnt væri um sár í munni, vélinda, maga, skeifugörn og smáþörmum, sem oft voru erfiðari viðfangs vegna blæðingar, auk blóðugra uppkasta, sortusaurs og blæðandi maga- eða ristilbólgu. Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri voru hins vegar niðurgangur, ógleði og uppköst. Holsjárrannsóknir á sjúklingum með niðurgang sem tengdist mýcófenólat mofetíli hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisnunar í smáþörmum (intestinal villous atrophy) (sjá kafla 4.4).

Ofnæmi
Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. ofsabjúg og bráðaofnæmisviðbrögð.

Meðganga, sængurlega og burðarmál
Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir mýcófenólat mofetíli, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

Meðfæddir kvillar
Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir mýcófenólat mofetíli ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, sjá nánar í kafla 4.6.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti
Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm og bandvefsmyndun í lungum hjá sjúklingum sem fengu mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum og olli það stundum dauða. Einnig hefur verið tilkynnt um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá börnum og fullorðnum.

Ónæmiskerfi
Tilkynnt hefur verið um gammaglóbúlínlækkun hjá sjúklingum sem fá mýcófenólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað
Mjög algengt var að tilkynnt væri um bjúg, þ.m.t. á útlimum, andliti og pung, í lykilrannsóknunum. Einnig var mjög algengt að tilkynnt væri um verki í stoðkerfi, svo sem vöðvaverki og verki í hálsi og baki.

Bráðu bólguheilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome) hefur verið lýst eftir markaðssetningu lyfsins, sem þverstæðukenndu for-bólguviðbragði sem tengist mýcófenólat mofetíli og mýcófenólsýru og einkennist af hita, liðverk, liðbólgu, vöðvaverkjum og hækkuðum gildum bólguvísa. Í birtum tilvikaskýrslum er lýst hröðum bata eftir að notkun lyfsins var hætt.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn
Tegund og tíðni aukaverkana í klínískri rannsókn sem tók til 92 sjúklinga á aldrinum 2 til 18 ára sem gefið var 600 mg/m^2 af mýcófenólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag voru almennt svipaðar og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af mýcófenólat mofetíli tvisvar á dag. Hins vegar, voru eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir algengari hjá börnum, sérstaklega börnum yngri en 6 ára að aldri, samanborið við fullorðna: Niðurgangur, blóðsýking, hvítfrumnafæð, blóðleysi og sýking.

Aldraðir
Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá Mycophenolate mofetil Teva sem hluta af samsettri ónæmisbælandi meðferð geta verið í meiri hættu á að fá vissar sýkingar (m.a. CMV vefjaífarandi sjúkdóm) og hugsanlega maga- og þarmablæðingu og lungnabjúg en yngri einstaklingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Tilkynningar um ofskömmtun með mýcófenólat mofetíli hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í mörgum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Í þeim ofskömmtunartilvikum þar sem tilkynnt var um aukaverkanir eru þær innan þekkts ramma um öryggi lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmtun með mýcófenólat mofetíli gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4). Ef daufkyrningafæð kemur fram á að hætta að gefa Mycophenolate mofetil Teva eða minnka skammt (sjá kafla 4.4).

Ekki er hægt búast við að blóðskilun fjarlægi svo mikið af MPA eða MPAG að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestýramín, geta fjarlægt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, ATC-flokkur: LO4A A06

Verkunarháttur
Mýcófenólat mofetíl er 2-morfólínetýl ester af MPA. MPA er sértækur og afturkræfur hemill á virkni IMPDH, og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcleótíðs án þess að tengjast DNA. Þar sem T- og B-eitilfrumur geta ekki fjölgað sér án *de novo* nýmyndunar purína meðan aðrar frumur geta notað endurnotkunarferli, eru frumubælandi áhrif MPA meiri á eitilfrumur en aðrar frumur.
Auk þess að hindra virkni IMPDH og valda þannig skorti á eitilfrumum hefur MPA áhrif á varðstöðvar (checkpoints) sem stýra efnaskipum eitilfrumna. Með því að nota CD4+ T-eitilfrumur úr mönnum hefur verið sýnt fram á að MPA breytir umritunarvirkni í eitilfrumum úr fjölgunarástandi í niðurbrotsferla sem skipta máli fyrir efnaskipti og lifun og leiða til vanvirkni T-eitilfrumna, þannig að þær svara ekki lengur sértækum mótefnavaka sínum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku frásogast mýcófenólat mofetíl hratt og vel og breytist í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnaígræðslu, tengist virkni mýcófenólat mofetíls til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýcófenólat mofetíls eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94% miðað við mýcófenólat mofetíl í bláæð. Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásog (AUC fyrir MPA) mýcófenólat mofetíls var þegar það var gefið nýrnaþegum í skömmtum sem námu 1,5 g tvisvar á dag. Þó dró úr C_{max} fyrir MPA um 40% þegar matur var til staðar. Mýcófenólat mofetíl mælist ekki almennt í plasma eftir gjöf til inntöku.

Dreifing

Vegna endurupptöku í þörmum eykst blóðþéttni MPA venjulega aftur um 6-12 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Lækkun á AUC fyrir MPA sem nemur um 40% tengist samhliða gjöf kólestýramíns (4 g þrisvar á dag), sem bendir til þess að um umtalsverða lifrar - þarmahringrás sé að ræða.
MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97% bundið albúmíni í plasma.
Stuttu eftir ígræðslu (< 40 dögum eftir ígræðslu) var meðal AUC fyrir MPA um 30% lægra og C_{max} um 40% lægra en þegar lengra var liðið frá ígræðslu (3-6 mánuðum eftir ígræðslu) hjá nýrna-, hjarta- og lifrarþegum.

Umbrot

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa (ísóensímsins UGT1A9) og myndar óvirkt fenólglúkúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítils háttar magn af acýlglúkúroníði (AcMPAG). AcMPAG er

lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýcófenólat mofetíls (niðurgangi, hvítfrumnafæð).

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófenólat mofetíli sem tekinn er inn endurheimtist algjörlega, 93% af gefnum skammti endurheimtist í þvagi og 6% í saur. Megnið (um 87%) af gefnum skammti skilst út í þvagi sem MPAG.

Í klínískum styrkleikum er ekki hægt að fjarlægja MPA og MPAG með blóðskilun. Þó er hægt að fjarlægja MPAG í litlum mæli þegar blóðþéttni MPAG er mikil (> 100 µg/ml). Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestýramín, minnka AUC fyrir MPA með því að breyta lifrar - þarmahringrás lyfsins (sjá kafla 4.9).
Afdrif MPA ráðast af nokkrum flutningskerfum. Pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (organic anion-transporting polypeptides, OATP) og prótein sem tengist fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) eiga þátt í afdrifum MPA; ísóform OATP, MRP2 og prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (breast cancer resistance protein, BCRP) eru flutningsprótein sem tengjast útskilnaði glúkúróníða í galli. Prótein sem veldur fjöllyfjaónæmi (multidrug resistance protein 1, MDR1) getur einnig flutt MPA, en framlag þess virðist einskorðað við frásog. Í nýrum eiga MPA og umbrotsefni þess öflugar milliverkanir við flutningskerfi fyrir lífrænar anjónir í nýrum.

Lifrar-þarmahringrás (enterohepatic recirculation) truflar nákvæma ákvörðun á breytum sem lýsa afdrifum MPA; eingöngu er hægt að gefa upp sýnileg (apparent) gildi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sjálfsofnæmissjúkdóma sást úthreinsun sem var u.þ.b. 10,6 l/klst og 8,27 l/klst, í þeirri röð, og helmingunartími sem var 17 klst. Meðalgildi fyrir úthreinsun voru hærri hjá líffæraþegum (á bilinu 11,9-34,9 l/klst) og meðalgildi helmingunartíma lægri (5-11 klst) og var lítill munur á nýrna-, lifrar- og hjartaþegum. Einstaklingsmunur var á þessum breytum fyrir brotthvarf eftir því hvaða aðra meðferð með ónæmisbælandi lyfjum sjúklingarnir fengu, tíma frá líffæraígræðslu, þéttni albúmíns í plasma og nýrnastarfsemi. Þessir þættir skýra hvers vegna sýnileg útsetning er minni þegar CellCept er gefið samhliða cíklósporíni (sjá kafla 4.5) og hvers vegna þéttni lyfsins í plasma hefur tilhneigingu til að aukast með tímanum, frá því sem sést fyrst eftir líffæraígræðslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Í rannsókn þar sem einn skammtur var gefinn (6 einstaklingar í hópi) var meðal AUC fyrir MPA hjá einstaklingum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði < 25 ml/mín/1,73 m^2) 28-75% hærra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir MPAG eftir einn skammt var að meðaltali 3-6 sinnum hærra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi eða heilbrigðum einstaklingum, en það er í samræmi við þekktan nýrnaútskilnað MPAG. Áhrif margra skammta af mýcófenólat mofetíli á sjúklinga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Seinkun á að nýru taki við sér
Hjá sjúklingum sem urðu fyrir því að nýrun tóku ekki við sér strax eftir ígræðslu var meðal $AUC_{0\text{-}12\ klst.}$ fyrir MPA sambærilegt við það sem var hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Meðal $AUC_{0\text{-}12\ klst.}$ fyrir MPAG var 2-3 sinnum hærra en hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Fram getur komið tímabundin hækkun á óbundna hlutanum og blóðþéttni MPA hjá sjúklingum þar sem nýrun tóku ekki strax við sér. Ekki virðist þurfa að aðlaga Mycophenolate mofetil Teva skammta.

Skert lifrarstarfsemi
Hjá sjálfboðaliðum með skorpulifur af völdum áfengisneyslu hafði lifrarsjúkdómurinn tiltölulega lítil áhrif á MPA glúkúróníðtengingu í lifur. Áhrif lifrarsjúkdóms á þessa ferla fara sennilega eftir

viðkomandi sjúkdómi. Áhrif gætu verið önnur við lifrarsjúkdóm með ríkjandi skemmdir á gallvegum, svo sem við gallskorpulifur á byrjunarstigi.

Börn
Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá 49 börnum (2 til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m^2 af mýcófenólat mofetíli til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu mýcófenólat mofetíl skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period). AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá börnum og fullorðnum.

Aldraðir
Ekki hefur sést munur á lyfjahvörfum mýcófenólat mofetíls og umbrotsefna þess hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri líffæraþegum.

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur
Rannsókn á samtímis töku mýcófenólat mofetíls (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etinýlestradíól (0,02 mg til 0,04 mg) og levónorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desógestrel (0,15 mg) eða gestóden (0,05 mg til 0,10 mg) hjá 18 konum, sem ekki höfðu farið í líffæraflutning (tóku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif mýcófenólat mofetíls á bælandi áhrif getnaðarvarnartaflnanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á serum þéttni gulbússtýrihormóns (LH), eggbússtýrihormón (FSH) og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka mýcófenólat mofetíls hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunalíkönum var mýcófenólat mofetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýrarannsóknum á krabbameinsmyndun leiddi til um 2-3 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem vart varð við hjá nýrnaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 2 g/dag og 1,3-2 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða C_{max}) en þess sem sást hjá hjartaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 3 g/dag.

Tvær prófanir á eituráhrifum á gen (*in vitro* prófun á eitilæxlum í músum og *in vivo* músa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýcófenólat mofetíl valdi afbrigðileika á litningum. Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun núkleótíða í næmum frumum. Önnur *in vitro* próf til greiningar á stökkbreytandi áhrifum á gen sýndu ekki fram á eituráhrif á gen.

Í rannsóknum á vansköpun hjá rottum og kanínum var um uppsog efna og vanskapanir að ræða í fóstrum hjá rottum við 6 mg/kg/dag (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kanínum við 90 mg/kg/dag (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahaull) án eituráhrifa á móður. Magn í líkamanum við þessi gildi jafngildir nokkurn veginn eða er minna en 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega (sjá kafla 4.6).

Blóðmyndunar- og eitlakerfi voru þau líffæri sem fyrst og fremst urðu fyrir áhrifum í rannsóknum á eituráhrifum mýcófenólat mofetíls hjá rottum, músum, hundum og öpum. Áhrif þessi komu fram við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagðan skammt sem nam 2 g/dag hjá nýrnaþegum. Áhrif á meltingarfæri sáust hjá hundum við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagða skammta. Áhrif á meltingarfæri og nýru sem voru í samræmi við vessaþurrð sáust líka hjá öpum við hæsta skammt (magn í líkamanum sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýcófenólat mofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
örkristallaður sellulósi
pólyvídón K-30
magnesíum stearat
natríumcroskarmellósi

Töfluhúð
hýprómellósi (HPMC 2910)
títan tvíoxíð (E171)
makrógól (PEG 400)
talkúm
indígókarmín állitur (E132)
svart járnoxíð (E172)
rautt járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæjar PVC/PVdC-álþynnupakkningar í pakkningastærðum með 50 eða 150 eða 50 x 1 hylkjum í hverri öskju.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/439/003 (50 töflur)
EU/1/07/439/004 (150 töflur)
EU/1/07/439/005 (50 x 1 töflur)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. febrúar 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. nóvember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar http://www.serlyfjaskra.is.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13,
Debrecen H-4042
Ungverjaland

Pharmachemie B.V
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal ná samkomulagi við lyfjayfirvöld viðkomandi ríkis um innihald og uppsetningu fræðsluefnis og spurningalista til að fylgja eftir þungunum, þ.m.t. kynningarefni, dreifingarleiðir og aðrir þættir fræðsluáætlunar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að tryggja að heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum sé kunnugt um vanskapandi og stökkbreytingavaldandi áhrif lyfsins, þörfina fyrir þungunarpróf áður en meðferð með Mycophenolate mofetil Teva hefst, þörfina fyrir getnaðarvarnir hjá bæði körlum og konum og hvað gera skal ef til þungunar kemur meðan á meðferð með Mycophenolate mofetil Teva stendur.

Í hverju aðildarríki þar sem Mycophenolate mofetil Teva er markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar sem búast má við að ávísi, afgreiði eða noti Mycophenolate mofetil Teva fái eftirtalið fræðsluefni:

- Fræðsluefni handa heilbrigðisstarfsfólki
- Upplýsingar handa sjúklingum

Fræðsluefni handa heilbrigðisstarfsfólki á að innihalda:
- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar handa heilbrigðisstarfsfólki

Upplýsingar handa sjúklingum eiga að innihalda:
- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar handa sjúklingum

Fræðsluefnið skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

Útbúa á mismunandi efni fyrir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklinga. Fyrir sjúklinga á að aðskilja á viðeigandi hátt texta sem ætlaður er körlum og texta sem ætlaður er konum. Leiðbeiningarnar eiga að taka til eftirtalinna efnisþátta:

- Í inngangi hvers leiðbeiningabæklings á að upplýsa lesandann um að tilgangurinn sé að skýra frá því að forðast verði að fóstur verði útsett fyrir lyfinu og hvernig eigi að lágmarka hættu á fæðingargöllum og fósturláti sem tengist mýcófenólat mofetíli. Útskýra á að þó bæklingurinn sé mjög mikilvægur innihaldi hann ekki tæmandi upplýsingar um mýcófenólat mofetíl og að einnig þurfi að lesa vandlega samantekt á eiginleikum lyfs (heilbrigðisstarfsmenn) og fylgiseðil sem fylgir með lyfinu (sjúklingar).

- Bakgrunnsupplýsingar um vanskapandi og stökkbreytandi áhrif mýcófenólat mofetíls hjá mönnum. Í þessum kafla eru mikilvægar bakgrunnsupplýsingar um vanskapandi og stökkbreytandi áhrif mýcófenólat mofetíl. Þar er greint ítarlega frá eðli og umfangi áhættunnar, í samræmi við upplýsingarnar í samantekt á eiginleikum lyfs. Upplýsingarnar í þessum kafla munu auðvelda réttan skilning á hættunni og útskýra rökin fyrir þeim ráðstöfunum sem gera þarf til að forðast þungun. Í leiðbeiningunum á einnig að taka fram að sjúklingar megi ekki gefa öðrum lyfið.

- Ráð handa sjúklingum: Í þessum kafla á að leggja áherslu á ítarlegar, fræðandi og samfelldar samræður sjúklinga við heilbrigðisstarfsmenn um hættu sem stafar af mýcófenólat mofetíli á meðgöngu og viðeigandi aðgerðir til að draga úr henni, þ.m.t. önnur meðferðarúrræði ef við á. Leggja á áherslu á nauðsyn þess að stýra því hvort og hvenær þungun verður.

- Nauðsyn þess að forðast að fóstur verði útsett fyrir lyfinu: Þörf fyrir getnaðarvarnir hjá sjúklingum á barneignaraldri fyrir meðferð með mýcófenólat mofetíli, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Útskýra á þörf fyrir getnaðarvarnir hjá karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf (þ.m.t. þeim sem hafa gengist undir sáðrásarrof) og konum á barneignaraldri. Leggja á ríka áherslu á þörf fyrir getnaðarvarnir fyrir meðferð með mýcófenólat mofetíli, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur, þ.m.t. nákvæmlega hve lengi þarf að halda notkun getnaðarvarna áfram eftir að meðferð er hætt.

Auk þess á í texta fyrir konur að útskýra kröfur um þungunarpróf áður en meðferð með mýcófenólat mofetíli hefst og meðan á henni stendur, þ.m.t. ráðleggingar um tvö neikvæð þungunarpróf áður en meðferð hefst og mikilvægi þess að þau séu rétt tímasett. Einnig á að útskýra nauðsyn þess að halda áfram að gera þungunarpróf meðan á meðferðinni stendur.

Ráðleggingar um að sjúklingar eigi ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að meðferð með mýcófenólat mofetíli er hætt. Ennfremur að karlar eigi ekki að gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 90 daga eftir að meðferð með mýcófenólat mofetíli er hætt.

Ráðleggingar um viðbrögð ef þungun verður eða grunur leikur á að þungun hafi orðið meðan á meðferð með mýcófenólat mofetíli stendur eða skömmu eftir að henni er hætt. Upplýsa á sjúklinga um að þeir eigi ekki að hætta að taka mýcófenólat mofetíl heldur hafa tafarlaust samband við lækni sinn. Útskýra á að rétt viðbrögð, sem byggjast á einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu, verði ákveðin í hverju tilviki eftir samræður sjúklings og læknis.

Auk þess á að útbúa, í samráði við lyfjayfirvöld viðkomandi ríkis, spurningalista til að fylgja eftir þungunum, sem tekur til ítarlegra upplýsinga um útsetningu fyrir lyfinu á meðgöngu, þ.m.t. tímasetningar og skammta, meðferðarlengd fyrir og eftir þungun, lyf sem tekin eru samtímis, þekkta hættu á vansköpunum og ítarlegra upplýsinga um meðfæddar vanskapanir.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hörð hylki.
mýcófenólat mofetíl.

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg mýcófenólat mofetíl.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 hylki
300 hylki
100 x 1 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með Mycophenolate mofetil Teva hylki.
Ekki má opna eða mylja hylkin og anda að sér duftinu sem hylkin innihalda eða leyfa því að komast í snertingu við húð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/439/001 (100 hylki)
EU/1/07/439/002 (300 hylki)
EU/1/07/439/006 (100 x 1 hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hörð hylki.
mýcófenólat mofetíl.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg töflur.
mýcófenólat mofetíl.

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg mýcófenólat mofetíl.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

50 töflur
150 töflur
50 x 1 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með Mycophenolate mofetil Teva filmuhúðaðar töflur.
Ekki má mylja töflurnar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/439/003 (50 töflur)
EU/1/07/439/004 (150 töflur)
EU/1/07/439/005 (50 x 1 töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Farið varlega með Mycophenalate filmuhúðaðar töflur.
Ekki má mylja töflurnar.

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmuhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmuhúðaðar töflur.
mýcófenólat mofetíl.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Mycophenolate mofetil Teva 250 hörð hylki
mýcófenólat mofetíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Mycophenolate mofetil Teva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mycophenolate mofetil Teva
3. Hvernig nota á Mycophenolate mofetil Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mycophenolate mofetil Teva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mycophenolate mofetil Teva og við hverju það er notað

Mycophenolate mofetil Teva er lyf sem er notað til að bæla ónæmisvirkni.

Lyfið inniheldur virka efnið mýcófenólat mofetíl.

Mycophenolate mofetil Teva er notað til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu nýra, hjarta eða lifur. Það er notað með öðrum lyfjum með svipaða virkni (þ.e. cíklósporíni og barksterum).

2. Áður en byrjað er að nota Mycophenolate mofetil Teva

AÐVÖRUN
Mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti. Konur á barneignaraldri verða að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn mun ræða við þig og láta þig fá skriflegar upplýsingar, einkum um áhrif mýcófenólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum.
Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækninn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýcófenólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðganga og brjóstagjöf“.

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýcófenólat mofetíl, mýcófenólsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki lagt fram neikvætt þungunarpróf áður en þú fékkst ávísað lyfinu, þar sem mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti.
- ef þú ert þunguð, fyrirhugar að verða þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð
- ef þú notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá „Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf“
- ef þú ert með barn á brjósti.

Taktu ekki lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Mycophenolate mofetil Teva.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Ræddu tafarlaust við lækninn áður en meðferð með Mycophenolate mofetil Teva er hafin:
- ef þú ert eldri en 65 ára, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tilteknar veirusýkingar, blæðingar frá meltingarvegi og lungnabjúg, borið saman við yngri sjúklinga.
- ef þú færð einhverjar vísbendingar um sýkingu (t.d. hita, særindi í hálsi), óvænta marbletti og/eða blæðingu.
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með meltingarfærasjúkdóma, t.d. magasár.
- ef þú áformar að verða þunguð eða verður þunguð á meðan þú eða maki þinn færð Mycophenolate mofetil Teva.
- ef þú ert með arfgengan ensímskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni.

Mycophenolate mofetil Teva dregur úr varnarmætti líkamans. Vegna þessa er aukin hætta á húðkrabbameini. Því á að hlífa líkamanum við sólarljósi og útfjólublaum geislum eins og kostur er með því að nota viðeigandi hlífðarfatnað og sólvörn með háum varnarstuðli.

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð með Mycophenolate mofetil Teva stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með Mycophenolate mofetil Teva stendur eða í 90 daga eftir að henni er hætt.

Börn og unglingar
Mycophenolate mofetil Teva er notað hjá börnum og unglingum (2 til 18 ára að aldri) til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu nýra.
Mycophenolate mofetil Teva á ekki að nota hjá börnum og unglingum (2 til 18 ára að aldri) sem hafa gengist undir hjarta- eða lifrarígræðslu.
Mycophenolate mofetil Teva á ekki að nota hjá börnum yngri en 2 ára þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun þess hjá þessum aldurshóp er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi skammtastærð.

Notkun annarra lyfja samhliða Mycophenolate mofetil Teva
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef hægt er að svara einhverri eftirfarandi spurninga játandi, skal hafa samband við lækninn áður en byrjað er að taka Mycophenolate mofetil Teva:
- Tekurðu lyf sem innihalda:
  - azatíóprín eða önnur ónæmisbælandi lyf (sem stundum eru gefin sjúklingum eftir ígræðslu),
  - kólestýramín (notað til meðferðar á sjúklingum með hátt kólesteról í blóði),
  - rífampicín (sýklalyf),
  - sýrubindandi lyf eða prótónupumpuhemla, fosfatbindandi lyf (notuð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun til að draga úr frásogi á fosfati),
  - sýklalyf – notuð við bakteríusýkingum,
  - ísavúkónazól – notað við sveppasýkingum,
  - telmisartan – notað við háum blóðþrýstingi,
  - eða önnur lyf (þar með talin lyf sem hægt er að kaupa án lyfseðils) sem læknir þinn veit ekki um?
- Þarftu að láta bólusetja þig (með lifandi bóluefni)? Læknirinn verður að ráðleggja þér hvað hentar.

Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá Mycophenolate mofetil Teva
Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Mycophenolate mofetil Teva stendur. Þar á meðal:
- Áður en þú byrjar að taka Mycophenolate mofetil Teva
- Allan tímann meðan á meðferð með Mycophenolate mofetil Teva stendur
- Í sex vikur eftir að þú hættir að taka Mycophenolate mofetil Teva

Ræddu við lækninn um hvaða getnaðarvörn hentar þér. Slíkt er einstaklingsbundið. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir til að draga úr hættu á óæskilegri þungun. **Ræddu við lækninn eins fljótt og kostur er ef þú heldur að getnaðarvarnir hafi brugðist eða ef þú hefur gleymt að taka getnaðarvarnatöflu.**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig ert þú ekki fær um að verða þunguð:
- Þú ert komin yfir tíðahvörf þ.e. ert að minnsta kosti 50 ára og síðustu blæðingar voru fyrir meira en ári síðan (ef blæðingar hafa stöðvast vegna krabbameinslyfjameðferðar er samt sem áður möguleiki á því að verða þunguð).
- Eggjaleiðarar og báðir eggjastokkar hafa verið fjarlægðir með skurðaðgerð (bilateral salpingo-oophorectomy).
- Legið hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð (legnám).
- Eggjastokkar þínir starfa ekki lengur (ótímabær vanstarfsemi í eggjastokkum sem staðfest er af sérfræðingi í kvenlækningum).
- Þú fæddist með einhvern af eftirtöldum sjaldgæfu sjúkdómum sem gera þungun ómögulega: XY arfgerð, Turner‘s sjúkdóm eða meðfædda vansköpun á legi (uterine agenesis).
- Þú ert barn eða unglingur og blæðingar ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá Mycophenolate mofetil Teva
Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýcófenólat. Þó er ekki hægt að útiloka slíka hættu með öllu. Í varúðarskyni er ráðlagt að þú eða kvenkyns maki þinn notir örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 90 daga eftir að þú hættir að fá Mycophenolate mofetil Teva.

Ef þú fyrirhugar að eignast barn skaltu ræða við lækninn um hugsanlega áhættu og önnur meðferðarúrræði.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig um áhættu sem tengist þungun og önnur lyf sem þú gætir tekið til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris ef:
- þú fyrirhugar að verða þunguð.
- þú sleppir eða heldur að þú hafir sleppt blæðingum, hefur óeðlilegar blæðingar eða þig grunar að þú sért þunguð.
- þú stundar kynlíf án þess að nota öruggar getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð meðan þú tekur mýcófenólat, skaltu láta lækninn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka Mycophenolate mofetil Teva þar til þú hefur rætt við lækninn.

Meðganga
Mýcófenólat veldur hárri tíðni fósturláta (50%) og alvarlegra fæðingargalla (23-27%) hjá ófæddum börnum. Meðal fæðingargalla sem tilkynnt hefur verið um eru vanskapanir á eyrum, augum, andliti (klofin vör/klofinn gómur), gallar á þroskun fingra, hjarta, vélinda (göngin frá munni niður í maga), nýrna og taugakerfis (t.d. klofinn hryggur (þar sem hryggjarliðir þroskast ekki eðlilega)). Eitthvað af þessu gæti komið fram hjá barni þínu.
Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn gæti viljað framkvæma fleiri en eitt þungunarpróf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferð hefst.

Brjóstagjöf
Þú mátt ekki taka Mycophenolate mofetil Teva ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítill hluti lyfsins getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla
Mycophenolate mofetil Teva hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækninn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en þér líður betur.

Mycophenolate mofetil Teva inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Mycophenolate mofetil Teva

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Læknir, sem sérhæfir sig í ígræðslum, hefur meðferð þína og hefur eftirlit með henni.

Venjulega er Mycophenolate mofetil Teva tekið á eftirfarandi hátt:

Nýrnaígræðsla

Fullorðnir
Fyrsti skammturinn er gefinn innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður dagskammtur er 8 hylki (2 g af virku efni) tekin í tvennu lagi. Þetta þýðir að taka á 4 hylki á morgnana og 4 hylki á kvöldin.

Börn og unglingar (2 til 18 ára að aldri)
Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins. Læknirinn mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á líkamsyfirborði (hæð og þyngd). Ráðlagður skammtur er 600 mg/m^2 tekinn tvisvar á dag.

Hjartaígræðsla

Fullorðnir
Fyrsti skammturinn er gefinn innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður dagskammtur er 12 hylki (3 g af virku efni) tekin í tvennu lagi. Það þýðir að taka á 6 hylki á morgnana og 6 hylki á kvöldin.

Börn
Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun Mycophenolate mofetil Teva hjá börnum sem fengið hafa hjartaígræðslu.

Lifrarígræðsla

Fullorðnir
Fyrsti skammturinn af Mycophenolate mofetil Teva til inntöku er gefinn a.m.k. 4 dögum eftir ígræðslu og þegar þú ert fær um að gleypa lyf. Ráðlagður dagskammtur er 12 hylki (3 g af virku efni) tekin í tvennu lagi. Það þýðir 6 hylki á morgnana og 6 hylki á kvöldin.

Börn
Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun Mycophenolate mofetil Teva hjá börnum sem fengið hafa lifrarígræðslu.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið
Gleypa skal hylkin í heilu lagi með glasi af vatni. Það má taka þau með mat eða án. Þau á ekki að brjóta eða mylja og ekki á að taka hylki sem hafa opnast eða klofnað. Forðast á að snerta duft sem hefur lekið úr skemmdum hylkjum. Ef hylki opnast fyrir slysni, skal þvo duftið vandlega af húðinni með vatni og sápu. Komist duft í auga eða munn, skal það hreinsað vandlega með miklu, fersku kranavatni.

Meðferð heldur áfram eins lengi og þörf er á ónæmisbælingu til þess að koma í veg fyrir höfnun á ígrædda líffærinu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Það er mikilvægt að taka ekki of mörg hylki. Hafðu samband við slysadeild eða bráðavakt næsta sjúkrahúss eða við lækni til að fá ráðleggingar ef þú hefur gleypt fleiri hylki en þér var fyrirskipað eða ef þú telur að barn hafi gleypt hylki.

Ef gleymist að taka Mycophenolate mofetil Teva
Ef það gerist að þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það strax og þú manst eftir því og halda síðan áfram að taka það á venjulegum tíma.
Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Mycophenolate mofetil Teva
Þegar meðferð með Mycophenolate mofetil Teva er hætt, geta líkur á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu aukist. Ekki skal hætta að taka lyfið nema læknirinn hafi fyrirskipað það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækni strax vita ef vart verður við eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir, því hugsanlega er þörf á læknismeðferð án tafar:
- merki um sýkingu á borð við hita eða hálsbólgu.
- óvænt mar eða blæðing.
- útbrot, þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi ásamt öndunarerfiðleikum, því hugsanlega er um að ræða alvarleg ofnæmisviðbrögð gagnvart lyfinu (svo sem bráðaofnæmi, ofsabjúg).
- svartar eða blóðugar hægðir, eða uppköst sem innihalda blóð eða dökkar agnir sem líkjast kaffikorg. Þetta geta verið merki um blæðingu í maga eða þörmum.

Tíðni tiltekinna aukaverkana er háð ígrædda líffærinu, þ.e.a.s. sumar aukaverkanir geta komið oftar eða sjaldnar fram eftir því hvort lyfið er tekið til að koma í veg fyrir að líkaminn hafni ígræddu hjarta eða ígræddu nýra. Til glöggvunar er hver aukaverkun alltaf skráð með hæstu tíðni.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- bakteríu-, veiru- og/eða sveppasýkingar
- alvarleg sýking sem getur haft áhrif á allan líkamann
- fækkun hvítra blóðkorna, blóðflagna eða rauðra blóðkorna sem getur valdið aukinni hættu á sýkingum, marblettum, blæðingu, mæði og máttleysi
- blæðing undir húð
- fjölgun hvítra blóðkorna
- of mikið magn sýru í líkamanum
- mikið magn kólesteróls og/eða fitu í blóðinu
- mikið magn sykurs í blóðinu
- mikið magn kalíums í blóði, lítið magn kalíums, magnesíums, kalsíums og/eða fosfats í blóðinu
- mikið magn þvagsýru í blóðinu, þvagsýrugigt
- óróleiki, óeðlilegar hugsanir, skynjun og meðvitundarstig, þunglyndi, kvíðatilfinning, svefnerfiðleikar
- aukin vöðvaspenna, skjálfti, syfja, sundltilfinning, höfuðverkur, smástingir, stingir eða dofi
- hraðari hjartsláttur
- lágur/hár blóðþrýstingur, æðavíkkun
- söfnun vökva í lunga, mæði, hósti
- þaninn kviður
- uppköst, magaverkir, niðurgangur, ógleði

- hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur
- lystarleysi
- breytingar á ýmsum rannsóknarbreytum
- bólga í lifur, gulur blær á húð og augnhvítu
- vöxtur á húð, útbrot, þrymlabólur
- slappleiki í vöðvum
- liðverkir
- nýrnakvillar
- blóð í þvagi
- hiti, kuldatilfinning, verkir, slappleika- og máttleysistilfinning
- vökvasöfnun í líkamanum
- hluti af innri líffæri eða vef bungar út í gegnum veikan blett á kviðvöðvunum
- vöðvaverkir, háls- og bakverkir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- húðkrabbamein, eða vöxtur á húð sem ekki er af krabbameinstoga
- óeðlilegur og óhóflegur vöxtur vefja
- fækkun allra blóðkorna
- góðkynja stækkun eitla, bólgubreytingar í húð (sýndareitilæxli)
- þyngdartap
- óeðlilegur hugsanagangur
- köst
- breytingar á bragðskyni
- blóðtappi sem myndast í bláæð
- bólga í vefnum sem þekur innra byrði kviðar og flest líffæri í kvið
- þarmastífla
- bólga í ristlinum sem veldur kviðverkjum eða niðurgangi (stundum af völdum sýtómegalóveiru), sár í munni og/eða maga og/eða skeifugörn, bólga í maga, vélinda og/eða munni og vörum
- ropi
- hárlos
- vanlíðan
- ofvöxtur í tannholdi
- bólga í brisi, sem veldur slæmum verk í kvið og baki

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- frumdýrasýkingar
- vöxtur í eitlavef, þ.m.t. illkynja æxli
- ónóg framleiðsla rauðra blóðkorna
- alvarlegur sjúkdómur í beinmerg
- vessauppsöfnun í líkamanum
- mæði, hósti, sem getur stafað af berkjuskúlki (kvilla þar sem loftvegir í lungum eru óeðlilega víkkaðir) eða bandvefsmyndun (örmyndun) í lungum. Ræddu við lækninn þinn ef þú færð þrálátan hósta eða mæði
- minnkað magn mótefna í blóðinu
- alvarleg fækkun tiltekinna hvítra blóðkorna (hugsanleg einkenni eru hiti, hálsbólga, tíðar sýkingar) (kyrningahrap)

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að ákvarða tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
- breytingar á innra byrði smágirnis (totuvisnun í þörmum)
- alvarleg bólga í heila- og mænuhimnu
- alvarleg bólga í hjarta og hjartalokum
- bakteríusýkingar sem valda venjulega alvarlegri lungnaröskun (berklar, afbrigðilegar berklasýkingar)

- alvarlegur nýrnasjúkdómur (nýrnakvilli í tengslum við BK veiru)
- alvarlegur sjúkdómur í miðtaugakerfi (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga í tengslum við JC veiru)
- fækkun tiltekinna hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- breytt lögun tiltekinna hvítra blóðkorna

Ekki hætta að nota lyfið án þess að ræða fyrst við lækninn.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mycophenolate mofetil Teva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mycophenolate mofetil Teva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mýcófenólat mofetíl.

Hvert hylki inniheldur 250 mg mýcófenólat mofetíl.

- Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis
forgelatíneruð maíssterkja
pólyvídón (K-90)
natríumcroskarmellósi
magnesíum stearat
Hylkisskel
Hylkislok
indígókarmín (E132)
títan tvíoxíð (E171)
gelatín
Hylkisbotn
rautt járnoxíð (E172)
gult járnoxíð (E172)
títantvíoxíð (E171)
gelatín
svart blek sem inniheldur: gljáefni (shellac), svart járnoxíð (E172), própýlen gýkól og kalíum hýdroxíð.

Lýsing á útliti Mycophenolate mofetil Teva og pakkningastærðir

Hörð hylki

Hylkisbotn: karamellubrúnn, ógegnsær og með áprentuðu „250“ með svörtu bleki.
Hylkislok: ljósblátt, ógegnsætt og með áprentuðu „M“ með svörtu bleki.

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hörð hylki fást í gegnsæjum PVC/PVdC-álþynnupakkningum í pakkningastærðum með 100 eða 300 eða 100 x 1 hylkjum í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi
Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Framleiðendur
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Ungverjaland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar http://www.serlyfjaskra.is.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmuhúðaðar töflur
mýcófenólat mofetíl

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Mycophenolate mofetil Teva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mycophenolate mofetil Teva
3. Hvernig nota á Mycophenolate mofetil Teva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mycophenolate mofetil Teva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mycophenolate mofetil Teva og við hverju það er notað

Mycophenolate mofetil Teva er lyf sem er notað til að bæla ónæmisvirkni.

Lyfið inniheldur virka efnið mýcófenólat mofetíl.

Mycophenolate mofetil Teva töflur eru notaðar til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu nýra, hjarta eða lifur. Það er notað með öðrum lyfjum með svipaða virkni (þ.e. cíklósporíni og barksterum).

2. Áður en byrjað er að nota Mycophenolate mofetil Teva

AÐVÖRUN
Mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti. Konur á barneignaraldri verða að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn mun ræða við þig og láta þig fá skriflegar upplýsingar, einkum um áhrif mýcófenólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum.
Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækninn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýcófenólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Meðganga og brjóstagjöf“.

Ekki má nota Mycophenolate mofetil Teva
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýcófenólat mofetíl, mýcófenólsýru eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert kona á barneignaraldri og hefur ekki lagt fram neikvætt þungunarpróf áður en þú fékkst ávísað lyfinu, þar sem mýcófenólat veldur fæðingargöllum og fósturláti.
- ef þú ert þunguð, fyrirhugar að verða þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð
- ef þú notar ekki örugga getnaðarvörn (sjá „Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf“
- ef þú ert með barn á brjósti.

Taktu ekki lyfið ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Mycophenolate mofetil Teva.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Ræddu tafarlaust við lækninn áður en meðferð með Mycophenolate mofetil Teva er hafin:
- ef þú ert eldri en 65 ára, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tilteknar veirusýkingar, blæðingar frá meltingarvegi og lungnabjúg, borið saman við yngri sjúklinga.
- ef þú færð einhverjar vísbendingar um sýkingu (t.d. hita, særindi í hálsi), óvænta marbletti og/eða blæðingu.
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með meltingarfærasjúkdóma, t.d. magasár.
- ef þú áformar að verða þunguð eða verður þunguð á meðan þú eða maki þinn færð Mycophenolate mofetil Teva.
- ef þú ert með arfgengan ensímskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni.

Mycophenolate mofetil Teva dregur úr varnarmætti líkamans. Vegna þessa er aukin hætta á húðkrabbameini. Því á að hlífa líkamanum við sólarljósi og útfjólublaum geislum eins og kostur er með því að nota viðeigandi hlífðarfatnað og sólvörn með háum varnarstuðli.

Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð með Mycophenolate mofetil Teva stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með Mycophenolate mofetil Teva stendur eða í 90 daga eftir að henni er hætt.

Börn og unglingar
Mycophenolate mofetil Teva er notað hjá börnum og unglingum (2 til 18 ára að aldri) til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu nýra.
Mycophenolate mofetil Teva á ekki að nota hjá börnum og unglingum (2 til 18 ára að aldri) sem hafa gengist undir hjarta- eða lifrarígræðslu.
Mycophenolate mofetil Teva á ekki að nota hjá börnum yngri en 2 ára þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun þess hjá þessum aldurshóp er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi skammtastærð.

Notkun annarra lyfja samhliða Mycophenolate mofetil Teva
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef hægt er að svara einhverri eftirfarandi spurninga játandi, skal hafa samband við lækninn áður en byrjað er að taka Mycophenolate mofetil Teva:
- Tekurðu lyf sem innihalda:
  - azatíóprín eða önnur ónæmisbælandi lyf (sem stundum eru gefin sjúklingum eftir ígræðslu),
  - kólestýramín (notað til meðferðar á sjúklingum með hátt kólesteról í blóði),
  - rífampicín (sýklalyf),
  - sýrubindandi lyf eða prótónupumpuhemla, fosfatbindandi lyf (notuð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun til að draga úr frásogi á fosfati),
  - sýklalyf – notuð við bakteríusýkingum,
  - ísavúkónazól – notað við sveppasýkingum,
  - telmisartan – notað við háum blóðþrýstingi,
  - eða önnur lyf (þar með talin lyf sem hægt er að kaupa án lyfseðils) sem læknir þinn veit ekki um?
- Þarftu að láta bólusetja þig (með lifandi bóluefni)? Læknirinn verður að ráðleggja þér hvað hentar.

Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá Mycophenolate mofetil Teva
Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Mycophenolate mofetil Teva stendur. Þar á meðal:
- Áður en þú byrjar að taka Mycophenolate mofetil Teva
- Allan tímann meðan á meðferð með Mycophenolate mofetil Teva stendur
- Í sex vikur eftir að þú hættir að taka Mycophenolate mofetil Teva

Ræddu við lækninn um hvaða getnaðarvörn hentar þér. Slíkt er einstaklingsbundið. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir til að draga úr hættu á óæskilegri þungun. **Ræddu við lækninn eins fljótt og kostur er ef þú heldur að getnaðarvarnir hafi brugðist eða ef þú hefur gleymt að taka getnaðarvarnatöflu.**

Ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig ert þú ekki fær um að verða þunguð:
- Þú ert komin yfir tíðahvörf þ.e. ert að minnsta kosti 50 ára og síðustu blæðingar voru fyrir meira en ári síðan (ef blæðingar hafa stöðvast vegna krabbameinslyfjameðferðar er samt sem áður möguleiki á því að verða þunguð).
- Eggjaleiðarar og báðir eggjastokkar hafa verið fjarlægðir með skurðaðgerð (bilateral salpingo-oophorectomy).
- Legið hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð (legnám).
- Eggjastokkar þínir starfa ekki lengur (ótímabær vanstarfsemi í eggjastokkum sem staðfest er af sérfræðingi í kvenlækningum).
- Þú fæddist með einhvern af eftirtöldum sjaldgæfu sjúkdómum sem gera þungun ómögulega: XY arfgerð, Turner‘s sjúkdóm eða meðfædda vansköpun á legi (uterine agenesis).
- Þú ert barn eða unglingur og blæðingar ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá Mycophenolate mofetil Teva
Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýcófenólat. Þó er ekki hægt að útiloka slíka hættu með öllu. Í varúðarskyni er ráðlagt að þú eða kvenkyns maki þinn notir örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 90 daga eftir að þú hættir að fá Mycophenolate mofetil Teva.

Ef þú fyrirhugar að eignast barn skaltu ræða við lækninn um hugsanlega áhættu og önnur meðferðarúrræði.

Meðganga og brjóstagjöf
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig um áhættu sem tengist þungun og önnur lyf sem þú gætir tekið til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris ef:
- þú fyrirhugar að verða þunguð.
- þú sleppir eða heldur að þú hafir sleppt blæðingum, hefur óeðlilegar blæðingar eða þig grunar að þú sért þunguð.
- þú stundar kynlíf án þess að nota öruggar getnaðarvarnir.

Ef þú verður þunguð meðan þú tekur mýcófenólat, skaltu láta lækninn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka Mycophenolate mofetil Teva þar til þú hefur rætt við lækninn.

Meðganga
Mýcófenólat veldur hárri tíðni fósturláta (50%) og alvarlegra fæðingargalla (23-27%) hjá ófæddum börnum. Meðal fæðingargalla sem tilkynnt hefur verið um eru vanskapanir á eyrum, augum, andliti (klofin vör/klofinn gómur), gallar á þroskun fingra, hjarta, vélinda (göngin frá munni niður í maga), nýrna og taugakerfis (t.d. klofinn hryggur (þar sem hryggjarliðir þroskast ekki eðlilega)). Eitthvað af þessu gæti komið fram hjá barni þínu.
Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að leggja fram neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og fylgja ráðleggingum læknisins um getnaðarvarnir. Læknirinn gæti viljað framkvæma fleiri en eitt þungunarpróf til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferð hefst.

Brjóstagjöf
Þú mátt ekki taka Mycophenolate mofetil Teva ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítill hluti lyfsins getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla
Mycophenolate mofetil Teva hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækninn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrr en þér líður betur.

Mycophenolate mofetil Teva inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðari töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Mycophenolate mofetil Teva

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Læknir, sem sérhæfir sig í ígræðslum, hefur meðferð þína og hefur eftirlit með henni.

Venjulega er Mycophenolate mofetil Teva tekið á eftirfarandi hátt:

Nýrnaígræðsla

Fullorðnir
Fyrsti skammturinn er gefinn innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður dagskammtur er 4 töflur (2 g af virku efni) tekin í tvennu lagi. Þetta þýðir að taka á 2 töflur á morgnana og 2 töflur á kvöldin.

Börn og unglingar (2 til 18 ára að aldri)
Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins. Læknirinn mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á líkamsyfirborði (hæð og þyngd). Ráðlagður skammtur er 600 mg/m^2 tekinn tvisvar á dag.

Hjartaígræðsla

Fullorðnir
Fyrsti skammturinn er gefinn innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður dagskammtur er 6 töflur (3 g af virku efni) tekin í tvennu lagi. Það þýðir að taka á 3 töflur á morgnana og 3 töflur á kvöldin.

Börn
Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun Mycophenolate mofetil Teva hjá börnum sem fengið hafa hjartaígræðslu.

Lifrarígræðsla

Fullorðnir
Fyrsti skammturinn af Mycophenolate mofetil Teva til inntöku er gefinn a.m.k. 4 dögum eftir ígræðslu og þegar þú ert fær um að gleypa lyf til inntöku. Ráðlagður dagskammtur er 6 töflur (3 g af virku efni) tekin í tvennu lagi. Það þýðir 3 töflur á morgnana og 3 töflur á kvöldin.

Börn
Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun Mycophenolate mofetil Teva hjá börnum sem fengið hafa lifrarígræðslu.

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið
Gleypa skal töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni. Það má taka þær með mat eða án. Þær á ekki að brjóta eða mylja.

Meðferð heldur áfram eins lengi og þörf er á ónæmisbælingu til þess að koma í veg fyrir höfnun á ígrædda líffærinu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um
Það er mikilvægt að taka ekki of margar töflur. Hafðu samband við slysadeild eða bráðavakt næsta sjúkrahúss eða við lækni til að fá ráðleggingar ef þú hefur gleypt fleiri töflur en þér var fyrirskipað eða ef þú telur að barn hafi gleypt töflur.

Ef gleymist að taka Mycophenolate mofetil Teva
Ef það gerist að þú gleymir að taka lyfið, skaltu taka það strax og þú manst eftir því og halda síðan áfram að taka það á venjulegum tíma.
Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Mycophenolate mofetil Teva
Þegar meðferð með Mycophenolate mofetil Teva er hætt, geta líkur á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu aukist. Ekki skal hætta að taka lyfið nema læknirinn hafi fyrirskipað það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækni strax vita ef vart verður við eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir, því hugsanlega er þörf á læknismeðferð án tafar:
- merki um sýkingu á borð við hita eða hálsbólgu.
- óvænt mar eða blæðing.
- útbrot, þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi ásamt öndunarerfiðleikum, því hugsanlega er um að ræða alvarleg ofnæmisviðbrögð gagnvart lyfinu (svo sem bráðaofnæmi, ofsabjúg).
- svartar eða blóðugar hægðir, eða uppköst sem innihalda blóð eða dökkar agnir sem líkjast kaffikorg. Þetta geta verið merki um blæðingu í maga eða þörmum.

Tíðni tiltekinna aukaverkana er háð ígrædda líffærinu, þ.e.a.s. sumar aukaverkanir geta komið oftar eða sjaldnar fram eftir því hvort lyfið er tekið til að koma í veg fyrir að líkaminn hafni ígræddu hjarta eða ígræddu nýra. Til glöggvunar er hver aukaverkun alltaf skráð með hæstu tíðni.

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- bakteríu-, veiru- og/eða sveppasýkingar
- alvarleg sýking sem getur haft áhrif á allan líkamann
- fækkun hvítra blóðkorna, blóðflagna eða rauðra blóðkorna sem getur valdið aukinni hættu á sýkingum, marblettum, blæðingu, mæði og máttleysi
- blæðing undir húð
- fjölgun hvítra blóðkorna
- of mikið magn sýru í líkamanum
- mikið magn kólesteróls og/eða fitu í blóðinu
- mikið magn sykurs í blóðinu
- mikið magn kalíums í blóði, lítið magn kalíums, magnesíums, kalsíums og/eða fosfats í blóðinu
- mikið magn þvagsýru í blóðinu, þvagsýrugigt
- óróleiki, óeðlilegar hugsanir, skynjun og meðvitundarstig, þunglyndi, kvíðatilfinning, svefnerfiðleikar
- aukin vöðvaspenna, skjálfti, syfja, sundltilfinning, höfuðverkur, smástingir, stingir eða dofi
- hraðari hjartsláttur
- lágur/hár blóðþrýstingur, æðavíkkun
- söfnun vökva í lunga, mæði, hósti
- þaninn kviður
- uppköst, magaverkir, niðurgangur, ógleði
- hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur
- lystarleysi
- breytingar á ýmsum rannsóknarbreytum
- bólga í lifur, gulur blær á húð og augnhvítu

- vöxtur á húð, útbrot, þrymlabólur
- slappleiki í vöðvum
- liðverkir
- nýrnakvillar
- blóð í þvagi
- hiti, kuldatilfinning, verkir, slappleika- og máttleysistilfinning
- vökvasöfnun í líkamanum
- hluti af innri líffæri eða vef bungar út í gegnum veikan blett á kviðvöðvunum
- vöðvaverkir, háls- og bakverkir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- húðkrabbamein, eða vöxtur á húð sem ekki er af krabbameinstoga
- óeðlilegur og óhóflegur vöxtur vefja
- fækkun allra blóðkorna
- góðkynja stækkun eitla, bólgubreytingar í húð (sýndareitilæxli)
- þyngdartap
- óeðlilegur hugsanagangur
- köst
- breytingar á bragðskyni
- blóðtappi sem myndast í bláæð
- bólga í vefnum sem þekur innra byrði kviðar og flest líffæri í kvið
- þarmastífla
- bólga í ristlinum sem veldur kviðverkjum eða niðurgangi (stundum af völdum sýtómegalóveiru), sár í munni og/eða maga og/eða skeifugörn, bólga í maga, vélinda og/eða munni og vörum
- ropi
- hárlos
- vanlíðan
- ofvöxtur í tannholdi
- bólga í brisi, sem veldur slæmum verk í kvið og baki

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- frumdýrasýkingar
- vöxtur í eitlavef, þ.m.t. illkynja æxli
- ónóg framleiðsla rauðra blóðkorna
- alvarlegur sjúkdómur í beinmerg
- vessauppsöfnun í líkamanum
- mæði, hósti, sem getur stafað af berkjuskúlki (kvilla þar sem loftvegir í lungum eru óeðlilega víkkaðir) eða bandvefsmyndun (örmyndun) í lungum. Ræddu við lækninn þinn ef þú færð þrálátan hósta eða mæði
- minnkað magn mótefna í blóðinu
- alvarleg fækkun tiltekinna hvítra blóðkorna (hugsanleg einkenni eru hiti, hálsbólga, tíðar sýkingar) (kyrningahrap)

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að ákvarða tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)
- breytingar á innra byrði smágirnis (totuvisnun í þörmum)
- alvarleg bólga í heila- og mænuhimnu
- alvarleg bólga í hjarta og hjartalokum
- bakteríusýkingar sem valda venjulega alvarlegri lungnaröskun (berklar, afbrigðilegar berklasýkingar)
- alvarlegur nýrnasjúkdómur (nýrnakvilli í tengslum við BK veiru)
- alvarlegur sjúkdómur í miðtaugakerfi (ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga í tengslum við JC veiru)
- fækkun tiltekinna hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)

- breytt lögun tiltekinna hvítra blóðkorna

Ekki hætta að nota lyfið án þess að ræða fyrst við lækninn.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mycophenolate mofetil Teva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnupakkningunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mycophenolate mofetil Teva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mýcófenólat mofetíl.

Hver tafla inniheldur 500 mg af mýcófenólat mofetíli.

- Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni
örkristallaður sellulósi
pólyvídón (K-90)
magnesíum stearat
natríumcroskarmellósi
Töfluhúð
hýprómellósi (HPMC 2910)
títan tvíoxíð (E171)
makrógól (PEG 400)
talkúm
indígókarmín állitur (E132)
svart járnoxíð (E172)
rautt járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Mycophenolate mofetil Teva og pakkningastærðir

Filmuhúðaðar töflur
Ljósfjólublá, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, merkt með„M500“ öðru megin og ómerkt hinum megin.

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmuhúðaðar töflur fást í gegnsæjum PVC/PVdC-álþynnupakkningum í pakkningastærðum með 50 eða 150 eða 50 x 1 hylkjum í hverri öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi
Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Framleiðendur
Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
Debrecen H-4042
Ungverjaland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България
Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar http://www.serlyfjaskra.is.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir mýcófenólat mofetíl og mýcófenólsýru eru vísindalegar ályktanir PRAC svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna í birtum vísindagreinum um útskilnað mýcófenólsýru í brjóstamjólk telur PRAC að útskilnaður mýcófenólsýru í brjóstamjólk sé a.m.k. sennilegur möguleiki. PRAC ályktaði að breyta ætti upplýsingum um lyf sem innihalda mýcófenólat mofetíl eða mýcófenólsýru til samræmis við þetta.

Eftir lestur ráðlegginga PRAC er CHMP sammála heildarályktunum PRAC og ástæðum fyrir ráðleggingunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir mýcófenólat mofetíl og mýcófenólsýru telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjunum, sem innihalda mýcófenólat mofetíl eða mýcófenólsýru, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna skuli breytt.