

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Myfenax 250 mg hörð hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 250 mg af mýcófénólat mofetíl.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

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

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Myfenax er ætlað til nota samhliða cíklosporíni og barksterum fyrirbyggjandi gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (1 árs til 18 ára) 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.

Skammtar

Fullorðnir

Nýrnaígræðsla

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

Hjartaígræðsla

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

Lifrarígræðsla

Veita skal meðferð með mýcófénólat mofetíli í bláæð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á mýcófénólat mofetíli til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir eftir það. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn (1 árs til 18 ára)

Upplýsingar um skömmtun handa börnum í þessum kafla eiga við öll lyfjaform mýcófénólat mofetíls sem ætluð eru til inntöku, eftir því sem við á. Ekki á að skipta út einu lyfjaformi til inntöku fyrir annað lyfjaform til inntöku án klíníks eftirlits.

Ráðlagður upphafsskammtur af mýcófénólat mofetíli við lifrar-, hjarta- eða nýrnaígræðslu hjá börnum er 600 mg/m² (líkamsyfirborðs) til inntöku tvisvar á dag (upphaflegur heildardagskammtur á ekki að vera stærri en 2 g eða 10 ml af mixtúru, dreifu (1 g/5 ml)).

Skammtastærð og lyfjaform eiga að vera einstaklingsbundin og byggjast á klínísku mati. Ef ráðlagður upphafsskammtur þolist vel en veitir ekki klínískt fullnægjandi ónæmisbælingu hjá börnum sem hafa fengið hjartaígræðslu eða lifrarígræðslu, má auka skammtinn í 900 mg/m² líkamsyfirborðs tvisvar á dag (hámarksdagskammtur 3 g eða 15 ml af mixtúru, dreifu (1 g/5 ml)). Ráðlagður viðhaldsskammtur handa börnum sem hafa fengið nýrnaígræðslu er 600 mg/m² tvisvar á dag (hámarksdagskammtur er 2 g eða 10 ml af mixtúru, dreifu (1 g/5 ml)).

Nota á mýcófénólat mofetíl mixtúruduft, dreifu (1 g/5 ml) handa sjúklingum sem ekki geta gleypst hylki eða töflur og/eða eru með minna líkamsyfirborð en 1,25 m², vegna aukinnar hættu á að þau standi í þeim. Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð 1,25 m² til 1,5 m² mýcófénólat mofetíl hylkjum í skammti sem nemur 750 mg tvisvar á dag (1,5 g dagskammtur). Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð yfir 1,5 m² mýcófénólat mofetíl hylkjum eða töflum í skammti sem nemur 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur). Þar sem sumar aukaverkanir koma oft 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.

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 m²), 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 aðlagja 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 aðlagja skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun

Fullorðnir

Mýcófénólsýra (MPA) er virkt umbrotsefni mýcófénólat mofetíls. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlagja skammta eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirbyggjandi.

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.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Varúðarráðstafanir sem gera á áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófénólat mofetíls hjá rottum og kaninum, 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 Myfenax handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófénólat mofetíli, mýcófénólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn lyfinu hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).

Ekki má veita meðferð hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

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

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

Ekki má veita meðferð 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 Myfenax, 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. mýcófénólat mofetíli, 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 lifrabólgu B eða lifrabólgu 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 lifrabólgu B og lifrabólgu 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 læknaðir skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýcófénólsýra 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 mýcófénólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar mýcófénólat mofetíli var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttni hjá sjúklingum sem nota mýcófénólat mofetíl og fá endurteknar sýkingar. Ef um viðvarandi gammaglóbúlínlækkun er að ræða þannig að að skipti máli klínískt ætti að íhuga viðeigandi klínískar aðgerðir, með tilliti til öflugra frumudrepana áhrifa mycophenolsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúl (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu mýcófénólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá öndunarfærum þegar mýcófénólat mofetíli 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 milliveflungnasjúkdóms 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 mýcófénólat mofetíli varðandi hvítkornafæð sem getur tengst meðferðinni sjálfri, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á mýcófénólat mofetíli 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 $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), getur verið rétt að gera hlé á mýcófénólat mofetíl meðferð eða stöðva hana.

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

Sjúklingum sem fá mýcófénólat mofetíl 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 mýcófénólat mofetíli stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísar lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Meltingarfæri

Mýcófénólat mofetíl hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar meðferð er veitt sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

Mýcófénólat er IMPDH (ínósín mónófosfat dehýdrógenasa) hemill. Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hypoxantín-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 mýcófénólsýru (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. kólestyramíns eða sýklalyfja), þar sem þau geta minnkað þéttni mýcófénólat í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5).

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

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

Eftirlit með lækningalegri þéttni

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).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Mjög takmarkaðar upplýsingar sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins benda til þess að tíðni eftirtalinna aukaverkana sé meiri hjá sjúklingum yngri en 6 ára en hjá eldri sjúklingum:

- eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, einkum eitilfrumufjölgunarsjúkdómur í kjölfar ígræðslu (post-transplant lymphoproliferative disorder) hjá hjartaþegum.
- kvillar í blóði og eitlum, þ.m.t. blóðleysi og dauðkyrningafæð hjá sjúklingum sem hafa gengist undir hjartaígræðslu. Þetta á við um börn yngri en 6 ára, borið saman við eldri sjúklinga og borið saman við börn sem hafa gengist undir lifrar- eða nýrnaígræðslu. Hjá sjúklingum sem taka mýcófénólat mofetíl á að gera heildarblóðfrumutalningu vikulega á fyrsta mánuði meðferðarinnar, tvisvar í mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðarinnar og síðan mánaðarlega fyrsta ár meðferðarinnar. Ef dauðkyrningafæð kemur fram gæti verið viðeigandi að gera hlé á meðferð með mýcófénólat mofetíli eða hætta henni.
- meltingarfærakvillar, þ.m.t. niðurgangur og uppköst. Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með virka og alvarlega sjúkdóma í meltingarfærum.

Aldraðir

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna 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

Mýcófénólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum. Tilkynt hefur verið um fósturlát (tíðni 45% til 49%) og meðfæddar vanskanir (áætluð tíðni 23% til 27%) eftir útsetningu fyrir mýcófénólat mofetíli á meðgöngu. Því má ekki veita meðferð 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 mýcófénólat mofetíli, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófénólat mofetíl átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækinn 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 mýcófénólat 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 örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en mýcófénólat mofetíl 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 mýcófénóláti í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðsluefninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófénólats 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 mýcófénólat mofetíls er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófénólat mofetíls 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 mýcófénólat mofetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólgglúkúróníðs mýcófénólsýru) 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 mýcófénólat 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. lansóprazol og pantóprazol, voru gefin samtímis mýcófénólat mofetíli. Enginn marktækur munur sást þegar borin var saman tíðni höfnunar ígræðslu og tíðni missis ígræðds líffæris (graft loss) milli sjúklinga sem fengu mýcófénólat mofetíl ásamt prótónpumpuhemlum og sjúklinga sem fengu mýcófénólat mofetíl án prótónpumpuhemla. Þessar niðurstöður styðja að það sama eigi við um öll sýrubindandi lyf, þar sem minnkun á útsetningu þegar mýcófénólat mofetíl er gefið samtímis magnesíum hýdroxíði og álhýdroxíði er verulega minni en þegar mýcófénólat mofetíl er gefið samtímis prótónpumpuhemlum.

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestyramín, cíklósporín A, sýklalyf)

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum mýcófénólat mofetíls.

Kólestyramín

Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófénólat mofetíli hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestyramíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttiferli (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 mýcófénólat mofetíls.

Cíklósporín A

Mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíl og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímus eða belatacept og svipaða skammta af mýcófénólat 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 -glúkúróníðasa í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókinólón 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:

Cíprófloxacín 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 cíprófloxacín 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 mýcófénólat mofetíls 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 sjálfbóðaliðum sem fengu mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíli.

Ísavúkónazól

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

Telmisartan

Samtímis gjöf telmisartans og mýcófénólat 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 dífosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu mýcófénólat mofetíl með og án samtímis gjafar telmisartans sást engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

Gancíklóvír

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófénólat mofetíli til inntöku og gancíklóvíri í bláæð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mýcófénólat mofetíls (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnápílasýringu) 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 skammtaæðlgun á mýcófénólati mofetíli. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíls og rífampicíns úr útsetningu fyrir MPA ($AUC_{0-12 \text{ klst.}}$) um 18% til 70%. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga mýcófénólat mofetíl skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

Sevelamer

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

Takrólímus

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

Lifandi bóludefni

Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörum lifandi bóludefni. Mótefnasvörum við öðrum bóludefnum 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 mýcófénólat mofetíl hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnápíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með píplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýcófénólat mofetíls stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en 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 mýcófénólat mofetíl á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarræði 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 (sjá kafla 4.3).

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 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 mýcófénóláti. 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 810 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 lækinn ef þungun á sér stað.

Mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófénólat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir mýcófénóláti 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. augnlöksglufa (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 (microphthalmia);
- 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 eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstagjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófénólsýra skilst út í brjóstamjólki. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófénólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að veita meðferð 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 mýcófénólat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapandi áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknum sýna að hámarks magn 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 mýcófénólat hefur eitúraðhrif á erfðafni í dýrarannsóknum í þéttni sem er eingöngu lítillega meiri en lækningaleg

útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eitúráhrifum á erfðafni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldir 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 mýcófénolat 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

Mýcófénolat 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 eitúráhrifa 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

Mýcófénolat mofetíl hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðferð 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 mýcófénolat mofetíls ásamt cýklósporíni 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 taldir upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ 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 sem komu fram í rannsóknum á meðferð með mýcófénolat mofetili hjá fullorðnum og unglingum eða eftir markaðssetningu lyfsins

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

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur 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
Blóðmagnesiumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar
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
Svefnhöfði	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar	Algengar

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
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
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

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Lifur og gall			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat deýdrógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrabólga	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 þvæfæri			
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkað gildi þvæfnis 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 mýcófénólat 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. Lifrabegum 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 vírusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartapelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mýkóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu mýcófénólat mofetíl (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum hjá nýrnaþegum, hjartaþegum og lifraþegum 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. mýcófénólat mofetíli.

Blóð og eitlar

Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð, tengist mýcófénólat 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 dauðkyrningafæð og er því ráðlagt að fylgjast reglulega með sjúklingum sem fá mýcófénólat mofetíl (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíl (sjá kafla 4.4).

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

Meltingarfæri

Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólati 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengt var að tilkynnt væri um þjág, 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 bólgueilkenndi 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 mýcófénólat mofetíli og mýcófénólsýru 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

Lagt var mat á tegund og tíðni aukaverkana í langtíma klínískri rannsókn sem 33 börn sem höfðu þegið nýrnaígræðslu, á aldrinum 3 ára til 18 ára, voru tekin inn í, og fengu þau 23 mg/kg af mýcófénólat mofetíli til inntöku tvisvar á dag. Í heild var öryggissnið hjá þessum 33 börnum og unglingum svipað og sást hjá fullorðnum líffæraþegum sem fengu ígrædd líffæri úr öðrum (allograft). Svipaðar niðurstöður fengust í annarri klínískri rannsókn sem 100 börn á aldrinum 1 árs til 18 ára, sem höfðu þegið nýrnaígræðslu, voru tekin inn í. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu 600 mg/m², allt að 1 g/m², af mýcófénólat mofetíli til inntöku tvisvar á dag voru sambærilegar því sem sást hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af mýcófénólat mofetíli tvisvar á dag. Samantekt á algengustu aukaverkunum er í töflu 2 hér fyrir neðan:

Tafla 2 Samantekt aukaverkana sem sáust með meiri tíðni í rannsókn á notkun mýcófénólat mofetíls hjá 100 börnum sem höfðu fengið nýrnaígræðslu (skömmtun samkvæmt aldri/líkamsyfirborði [600 mg/m², allt að 1 g/m² tvisvar á dag.]

Aukaverkun (MedDRA-hugtak)	<6 ára (n=33)	6-11 ára (n=34)	12-18 ára (n=33)
Líffæraflokkur			
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar (48,5%)	Mjög algengar (44,1%)	Mjög algengar (51,5%)
Blóð og eitlar			
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar (30,3%)	Mjög algengar (29,4%)	Mjög algengar (12,1%)
Blóðleysi	Mjög algengar (51,5%)	Mjög algengar (32,4%)	Mjög algengar (27,3%)
Meltingarfæri			
Niðurgangur	Mjög algengar (87,9%)	Mjög algengar (67,6%)	Mjög algengar (30,3%)
Uppköst	Mjög algengar (69,7%)	Mjög algengar (44,1%)	Mjög algengar (36,4%)

Samkvæmt takmörkuðum gögnum um undirhóp sjúklinga (þ.e. 33 af 100 sjúklingum) var tíðni alvarlegs niðurgangs (algengur, 9,1%) og hvítsveppasýkingar í húð og slímhúð (mjög algeng, 21,2%) meiri hjá börnum yngri en 6 ára en hjá eldri börnum, þar sem ekki var tilkynnt um nein tilvik alvarlegs niðurgangs (0,0%) og hvítsveppasýkingar í húð og slímhúð voru algengar (7,5%).

Lestur á tiltækum læknisfræðiritum um lifrar- og hjartaþega á barnsaldri sýndi að tegund og tíðni tilkynnta aukaverkana var í samræmi við það sem hefur sést hjá fullorðnum sjúklingum og börnum eftir nýrnaígræðslu.

Mjög takmörkuð gögn sem fram hafa komið eftir markaðssetningu lyfsins benda til þess að tíðni eftirtalinna aukaverkana sé meiri hjá sjúklingum yngri en 6 ára en hjá eldri sjúklingum (sjá kafla 4.4):

- eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, einkum eitilfrumufjölgunarsjúkdómur í kjölfar ígræðslu hjá hjartaþegum
- kvillar í blóði og eitlum, þ.m.t. blóðleysi og daufkyrningafæð hjá hjartaþegum yngri en 6 ára, borið saman við eldri sjúklinga og borið saman við börn sem hafa gengist undir lifrar- eða nýrnaígræðslu
- meltingarfærakvillar, þ.m.t. niðurgangur og uppköst.

Nýrnaþegar yngri en 2 ára gætu verið í aukinni hættu á sýkingum og öndunarfærakvillum en eldri sjúklingar. Þó ber að gæta varúðar við túlkun þessara gagna vegna mjög lítils fjölda tilkynninga eftir markaðssetningu lyfsins um sömu sjúklinga, sem voru með fjölþættar sýkingar.

Ef aukaverkanir koma fram má íhuga tímabundna skammtaminnkun eða hlé á skömmtun, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Aldraðir

Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá mýcófénólat mofetíl 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 mýcófénólat mofetíli hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í miklum meirihluta þessara tilvika var annað hvort ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir eða þær voru í samræmi við þekkt öryggissnið lyfsins og bötnuðu. Hins vegar hafa sést einstakar alvarlegar aukaverkanir, þ.m.t. banvænt tilvik, eftir markaðssetningu lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmtun með mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíl 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 kólestryramín, 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: L04A A06

Verkunarháttur

Mýcófénólat mofetíl er 2-morfólínetyl ester af mýcófénólsýru (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 umritunavirkni 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 Lyfjáhvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogast mýcófénólat mofetíl hratt og vel og breytist í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnaígræðslu, tengist virkni mýcófénólat mofetíls til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýcófénólat mofetíls eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94% miðað við mýcófénólat mofetíl í bláæð. Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásög (AUC fyrir MPA) mýcófénólat 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. Mýcófénólat 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 kólestryamíns (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 albúminu 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 umbrottnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa (ísóensímsins UGT1A9) og myndar óvirkt fenólglukúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítills háttar magn af acýlglukúróníði (AcMPAG). AcMPAG er lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýcófénólat mofetíls (niðurgangi, hvítfrumnafæð).

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófénólat 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 kólestryamín, 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 fyrir mýcófénóláti er minni þegar mýcófénólat mofetíl er gefið samhliða cýklósporíní (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 $< 25 \text{ ml/mín}/1,73 \text{ m}^2$) 28-75% hærri 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 hærri 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 mýcófénóláti mofetíl 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 $AUC_{0-12 \text{ klst}}$ 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 $AUC_{0-12 \text{ klst}}$ fyrir MPAG var 2-3 sinnum hærri 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 mýcófénóláti mofetíl skammta.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með skorpulífur af völdum áfengisneyslu hafði lifrarsjúkdómurinn tiltölulega lítill 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 gallskorpulífur á byrjunarstigi.

Börn

Hjá 33 börnum sem fengu ígrædd nýru úr öðrum var sýnt fram á að sá skammtur sem gaf $AUC_{0-12 \text{ klst}}$ fyrir MPA sem komst næst markútsetningunni $27,2 \text{ klst mg/l}$ var 600 mg/m^2 og að útreikningur skammta út frá áætluðu líkamsyfirborði (BSA) dró úr breytileika milli einstaklinga (frávikshlutfall (coefficient of variation, CV)) um u.þ.b. 10%. Þess vegna er æskilegra að byggja skömmtun á líkamsyfirborði en líkamsþyngd.

Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá allt að 55 börnum (á aldrinum 1 árs til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m^2 , allt að 1 g/m^2 , af mýcófénóláti mofetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu mýcófénóláti mofetíl skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period), samkvæmt töflu 3 hér fyrir neðan. AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá öllum aldurshópum barna.

Í opinni rannsókn á öryggi, þoli og lyfjahvörfum mýcófénólat mofetíls til inntöku hjá börnum sem höfðu gengist undir lifrarágræðslu voru teknir inn 7 sjúklingar sem unnt var að meta, og fengu þeir samhliða meðferð með cíklósporíni og barksterum. Skammtur sem spáð var að gæfi útsetningu sem næmi 58 klst mg/l á stöðugu tímabili eftir ígræðslu var áætlaður. Meðalgildi $\pm$ SD AUC₀₋₁₂ (aðlagð að 600 mg/m² skammti) var 47,0 $\pm$ 21,8 klst mg/l, aðlagð gildi C_{max} var 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l og miðgildi tíma þar til hámarksþéttni var náð var 0,75 klst. Til að ná markgildi fyrir AUC₀₋₁₂ sem nam 58 klst mg/l seint á tímabilinu eftir ígræðslu hefði því þurft að gefa skammt á bilinu 740-806 mg/m² tvisvar á dag hjá rannsóknarþýðinu.

Samanburður á skammtaaðlöguðum (í 600 mg/m²) gildum AUC fyrir MPA hjá 12 börnum yngri en 6 ára sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu, 9 mánuðum eftir ígræðslu, og þessara gilda hjá 7 börnum sem höfðu gengist undir lifrarágræðslu [miðgildi aldurs 17 mánuðir (á bilinu 10-60 mánaða við inntöku í rannsóknina)] 6 mánuðum eftir ígræðslu og síðar, leiddi í ljós að sömu skammtar gáfu að meðaltali 23% lægri gildi AUC hjá sjúklingum á barnsaldri sem höfðu gengist undir lifrarágræðslu en hjá sjúklingum á barnsaldri sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu. Þetta er í samræmi við þörf fyrir stærri skammta hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir lifrarágræðslu en hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir nýrnaígræðslu, til að ná sömu útsetningu.

Hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu gengist undir líffæraígræðslu og fengið sama skammt af mýcófénólat mofetíli var útsetning fyrir MPA svipuð hjá þeim sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu og þeim sem höfðu gengist undir hjartaígræðslu. Í samræmi við sannreynd líkindi milli útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum á barnsaldri sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu og fullorðnum sjúklingum sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu og fengið samþykkt skammta miðað við sinn aldurshóp er hægt að draga þá ályktun af fyrirliggjandi gögnum að útsetning fyrir MPA við ráðlagða skammta verði svipuð eftir hjartaígræðslu hjá börnum og hjartaígræðslu hjá fullorðnum.

Tafla 3: Meðalgildi reiknaðra mælistærðra lyfjahvarfa fyrir MPA eftir aldri og tíma eftir ígræðslu (nýrnaígræðslu)

Aldurshópur (n)	Aðlagð C _{max} mg/l ^A meðaltal $\pm$ SD	Aðlagð AUC ₀₋₁₂ klst mg/l meðaltal $\pm$ SD (CI) ^A
Dagur 7		
<6 ára (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 ára (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3-39,2)
12-18 ára (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3-30,3) ^D
p-gildi ^B	-	-
<2 ára ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2-27,8)
>18 ára (141)		27,2 $\pm$ 11,6
Mánuður 3		
<6 ára (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6 - <12 ára (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12-18 ára (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-gildi ^B	-	-
<2 ára ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
>18 ára (104)		50,3 $\pm$ 23,1
Mánuður 9		
<6 ára (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6 - <12 ára (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12-18 ára (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-gildi ^B	0,004	-
<2 ára ^C (4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
>18 ára (70)		53,5 $\pm$ 18,3

AUC_{0-12klst}=svæðið undir plasmabéttu-tímaferlinum frá 0 klst til 12 klst; CI= öryggisbil; C_{max}=hámarksþéttu;

MPA=mýcófénólsýra; SD=staðalfrávik; n = fjöldi sjúklinga.

^A Gildi C_{max} og AUC_{0-12klst} voru aðlöguð miðað við skammt sem nam 600 mg/m² í aldurshópi barna (95% öryggisbil (CI) eingöngu fyrir AUC_{0-12klst} á degi 7); í hópi fullorðinna var AUC_{0-12klst} aðlagð að 1 g skammti.

^B p-gildið er sameinað p-gildi fyrir þrjá helstu aldurshópana hjá börnum og er aðeins gefið upp ef það var marktækt (p <0,05).

^C Aldurshópurinn <2 ára er undirhópur aldurshópsins <6 ára: enginn tölfræðilegur samanburður var framkvæmdur.

^D n=20.

^E Gögn um einn sjúkling voru ekki tiltæk vegna villu við sýnatöku.

^F n=16.

Aldraðir

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

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur

Rannsókn á samtímis töku mýcófénólat mofetíls (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etínýlestradíól (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 (töku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif mýcófénólat mofetíls á bælandi áhrif getnaðarvarnartöflanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á serum þéttu gulbússtýrihormóns (LH), eggbússtýrihormón (FSH) og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka mýcófénólat mofetíls hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunalíkönnum var mýcófénólat mofetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýraránnsóknunum 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 músunum og *in vivo* músa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýcófénólat mofetíl valdi afbrigðileika á litningum. Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun nukleótíða 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 uppsög 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 mýcófénólat mofetíls hjá rottum, músunum, 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 sást 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 sást líka hjá öpum við hæsta skammt (magn í líkamanum sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýcófénólat mofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sást í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir til að meta áhættu fyrir umhverfið hafa sýnt að virka efnið, mýcófénólsýra, getur síast gegnum jarðveg (bank filtration) og mengað grunnvatn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

forgelatíneruð sterkja (maís)
pólyvíðón K-30
natríumcroscarmellósi
magnesíum stearat

Hylkisskel

Hylkislok

indígókarmín (E132)
títantvíoxíð (E171)
gelatín

Meginhluti hylkis

rautt járnnoxíð (E172)
gult járnnoxíð (E172)
títantvíoxíð (E171)
gelatín
svart blek sem inniheldur: gljáefni (shellac), svart járnnoxíð (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

Pakkningastærðir með 100, 300 eða 100 x 1 og fjölpakkningar sem innihalda 300 (3 pakkningar með 100) hylki.

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/1/07/438/001 (100 hylki)

EU/1/07/438/002 (300 hylki)

EU/1/07/438/006 (100 x 1 hylki)

EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) 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 <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar

1. HEITI LYFS

Myfenax 500 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert tafla inniheldur 500 mg af mýcófénólat mofetíl.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Ljósfiólubláar, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla, merktar með „M500“ öðru megin og ómerktar hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Myfenax er ætlað til nota samhliða cíklosporíni og barksterum fyrirbyggjandi gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (1 árs til 18 ára) 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.

Skammtar

Fullorðnir

Nýrnaígræðsla

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

Hjartaígræðsla

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

Lifrarígræðsla

Veita skal meðferð með mýcófénólat mofetíli í bláæð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á mýcófénólat mofetíli til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir eftir það. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn (1 árs til 18 ára)

Upplýsingar um skömmtun handa börnum í þessum kafla eiga við öll lyfjaform mýcófénólat mofetíls sem ætluð eru til inntöku, eftir því sem við á. Ekki á að skipta út einu lyfjaformi til inntöku fyrir annað lyfjaform til inntöku án klíníks eftirlits.

Ráðlagður upphafsskammtur af mýcófénólat mofetíli við lifrar-, hjarta- eða nýrnaígræðslu hjá börnum er 600 mg/m² (líkamsyfirborðs) til inntöku tvisvar á dag (upphaflegur heildardagskammtur á ekki að vera stærri en 2 g eða 10 ml af mixtúru, dreifu (1 g/5 ml)).

Skammtastærð og lyfjaform eiga að vera einstaklingsbundin og byggjast á klínísku mati. Ef ráðlagður upphafsskammtur þolist vel en veitir ekki klínískt fullnægjandi ónæmisbælingu hjá börnum sem hafa fengið hjartaígræðslu eða lifrarágræðslu, má auka skammtinn í 900 mg/m² líkamsyfirborðs tvisvar á dag (hámarksdagskammtur 3 g eða 15 ml af mixtúru, dreifu) (1 g/5 ml)). Ráðlagður viðhaldsskammtur handa börnum sem hafa fengið nýrnaígræðslu er 600 mg/m² tvisvar á dag (hámarksdagskammtur er 2 g eða 10 ml af mixtúru, dreifu (1 g/5 ml)).

Nota á mýcófénólat mofetíl mixtúruduft, dreifu (1 g/5 ml)) handa sjúklingum sem ekki geta gleypst hylki eða töflur og/eða eru með minna líkamsyfirborð en 1,25 m², vegna aukinnar hættu á að þau standi í þeim. Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð 1,25 m² til 1,5 m² mýcófénólat mofetíl hylkjum í skammti sem nemur 750 mg tvisvar á dag (1,5 g dagskammtur). Ávísa má sjúklingum með líkamsyfirborð yfir 1,5 m² mýcófénólat mofetíl hylkjum eða töflum í skammti sem nemur 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur). Þar sem sumar aukaverkanir koma oft 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.

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 m²), 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 aðlagða 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 aðlagða skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun

Fullorðnir

Mýcófénólsýra (MPA) er virkt umbrotsefni mýcófénólat mofetíls. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlagða skammta eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarágræðslu stendur eru ekki fyrirbyggjandi.

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.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Varúðarráðstafanir sem gera á áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófénólat mofetíls hjá rottum og kaninum, á ekki að mylja töflurnar 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 Myfenax handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófénólat mofetíli, mýcófénólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn lyfinu hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).

Ekki má veita meðferð hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

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

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

Ekki má veita meðferð 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 Myfenax, 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. mýcófénólat mofetíli, 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 lifrabólgu B eða lifrabólgu 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 lifrabólgu B og lifrabólgu C hjá sjúklingum sem bera þessar sýkingar í sér og fá ónæmisbælandi lyf. Þessar sýkingar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem lækna skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með versnandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi. Mýcófénólsýra 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 mýcófénólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika færðist þéttni IgG í sermi aftur í eðlilegt horf þegar mýcófénólat mofetíli var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Mæla á immúnóglóbúlínþéttu hjá sjúklingum sem nota mýcófénólat 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 frumudrepani áhrifa mycophenolsýru á T- og B-eitilfrumur.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúll (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu mýcófénólat mofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika minnkuðu einkenni frá öndunarfærum þegar mýcófénólat mofetíli var skipt út fyrir annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlli getur tengst gammaglóbúlínlækkun eða beinum áhrifum á lungu. Einnig hefur verið tilkynnt um stök tilvik milliveflungnasjúkdóms 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 mýcófénólat mofetíli varðandi hvítkornafæð sem getur tengst meðferðinni sjálfri, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á mýcófénólat mofetíli 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 $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), getur verið rétt að gera hlé á mýcófénólat mofetíl meðferð eða stöðva hana.

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

Sjúklingum sem fá mýcófénólat mofetíl 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 mýcófénólat mofetíli standur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísar lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Meltingarfæri

Mýcófénólat mofetíl hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og götun. Gæta skal varúðar þegar meðferð er veitt sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

Mýcófénólat er IMPDH (ínósín mónófosfat dehydógenasa) hemill. Því ætti að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hypoxantín-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 mýcófénólsýru (MPA), t.d. cíklósporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sirólímus 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 mýcófénólats í plasma og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5).

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

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

Eftirlit með lækningalegri þéttni

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).

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Mjög takmarkaðar upplýsingar sem komið hafa fram eftir markaðssetningu lyfsins benda til þess að tíðni eftirtalinna aukaverkana sé meiri hjá sjúklingum yngri en 6 ára en hjá eldri sjúklingum:

- eítillæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, einkum eítillfrumufjölgunarsjúkdómur í kjölfar ígræðslu (post-transplant lymphoproliferative disorder) hjá hjartaþegum.
- kvillar í blóði og eitlum, þ.m.t. blóðleysi og dauðkyrningafæð hjá sjúklingum sem hafa gengist undir hjartaígræðslu. Þetta á við um börn yngri en 6 ára, borið saman við eldri sjúklinga og borið saman við börn sem hafa gengist undir lifrar- eða nýrnaígræðslu.
Hjá sjúklingum sem taka mýcófénólat mofetíl á að gera heildarblóðfrumutalningu vikulega á fyrsta mánuði meðferðarinnar, tvisvar í mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðarinnar og síðan mánaðarlega fyrsta ár meðferðarinnar. Ef dauðkyrningafæð kemur fram gæti verið viðeigandi að gera hlé á meðferð með mýcófénólat mofetíli eða hætta henni.
- meltingarfærakvillar, þ.m.t. niðurgangur og uppköst.
Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með virka og alvarlega sjúkdóma í meltingarfærum.

Aldraðir

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

Vanskapandi áhrif

Mýcófénólat hefur öflug vanskapandi áhrif hjá mönnum. Tilkynt hefur verið um fósturlát (tíðni 45% til 49%) og meðfæddar vanskanir (áætluð tíðni 23% til 27%) eftir útsetningu fyrir mýcófénólat mofetíli á meðgöngu. Því má ekki veita meðferð 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 mýcófénólat mofetíli, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófénólat mofetíl átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækinn 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 mýcófénólat 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 örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en mýcófénólat mofetíl 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 mýcófénólati í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðsluefninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófénólats 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 mýcófénólat mofetíls er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófénólat mofetíls 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 mýcófénólat mofetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólglykúróníðs mýcófénólsýru) 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 mýcófénólat 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 prótónpumpuhamlar

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

Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestryamín, cíklósporín A, sýklalyf)

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum mýcófénólat mofetíls.

Kólestryamín

Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófénólat mofetíli hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestryamíni 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 mýcófénólat mofetíls.

Cíklósporín A

Mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíl og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímús eða belatacept og svipaða skammta af mýcófénólat 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, flúorókinólón 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:

Cíprófloxacín 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 cíprófloxacín 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 mýcófénólat mofetíls 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíli.

Ísavúkónazól

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

Telmisartan

Samtímis gjöf telmisartans og mýcófénólat 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 dífosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígræðds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu mýcófénólat mofetíl með og án samtímis gjafar telmisartans sást engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

Gancíklóvír

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófénólati mofetíli til inntöku og gancíklóvíri í bláæð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mýcófénólat mofetíls (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnapiaseytingu) 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 mýcófénólat mofetíli. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíls og rífampicíns úr útsetningu fyrir MPA ($AUC_{0-12 \text{ klst.}}$) um 18% til 70%. Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga mýcófénólat mofetíl skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

Sevelamer

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

Takrólímus

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

Lifandi bóludefni

Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóludefni. Mótefnasvörun við öðrum bóludefnum 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 mýcófénólat mofetíl hækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnaþíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með þíplaseytingu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýcófénólat mofetíls stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en 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 mýcófénólat mofetíl 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 (sjá kafla 4.3).

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 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 mýcófénólati. 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 fyrirhafið um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.

Mýcófénólat hefur öflug vanskapani áhrif hjá mönnum og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;

- Tilkynt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénólat mofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófénólat mofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir mýcófénóláti ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynt 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. augnlöksglufa (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 (microphthalmia);
- meðfæddur gúll í æðlaflækju 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 eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjósttagjöf

Takmörkuð gögn sýna að mýcófénólsýra skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófénólsýru á brjóstmylkinga, á ekki að veita meðferð 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 mýcófénólat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapani áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknnum sýna að hámarks magn 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 mýcófénólat hefur eitruáhrif á erfðaefni í dýrarannsóknnum í þéttni sem er eingöngu lítillaga meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eitruáhrifum 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 mýcófénólat 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

Mýcófénólat 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 eitúráhrifa 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

Mýcófénólat mofetíl hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meðferð 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 mýcófénólat mofetíls ásamt cíklosporíni 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 ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ 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 sem komu fram í rannsóknum á meðferð með mýcófénólat mofetíli hjá fullorðnum og unglingum eða eftir markaðssetningu lyfsins

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

Aukaverkun (MedDRA) Lífæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
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
Blóðmagnesiumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar
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

Aukaverkun (MedDRA) Lífæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
Lágbrýstingur	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
Bandvefsmýndun 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
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 dehydórogenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar
Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrabólga	Algengar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar

Aukaverkun (MedDRA) Lífæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
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 bólgueilkenni sem tengist hemlum á nýmyndun púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

Lýsing valinna aukaverkana

Illkynja sjúkdómar

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíl (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknnum 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 fjöhlreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) sem tengdust JC-veiru hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, þ.m.t. mýcófénólat mofetíli.

Blóð og eitlar

Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafæð, tengist mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíl (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbilun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíl. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknunum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem merki um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá mýcófénólat mofetíl.

Meltingarfæri

Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíli hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisunar 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 mýcófénólat 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 mýcófénóláti 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíli og mýcófénólsýru 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

Lagt var mat á tegund og tíðni aukaverkana í langtíma klínískri rannsókn sem 33 börn sem höfðu þegið nýrnaígræðslu, á aldrinum 3 ára til 18 ára, voru tekin inn í, og fengu þau 23 mg/kg af mýcófénólat mofetíli til inntöku tvisvar á dag. Í heild var öryggissnið hjá þessum 33 börnum og unglingum svipað og sást hjá fullorðnum líffæraþegum sem fengu ígrædd líffæri úr öðrum (allograft). Svipaðar niðurstöður fengust í annarri klínískri rannsókn sem 100 börn sem höfðu þegið nýrnaígræðslu, á aldrinum 1 árs til 18 ára, voru tekin inn í. Tegund og tíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu 600 mg/m², allt að 1 g/m², af mýcófénólat mofetíli til inntöku tvisvar á dag voru sambærilegar því sem sást hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af mýcófénólat mofetíli tvisvar á dag. Samantekt á algengustu aukaverkunum er í töflu 2 hér fyrir neðan:

Tafla 2 Samantekt aukaverkana sem sáust með meiri tíðni í rannsóknum á notkun mýcófénólat mofetíls hjá 100 börnum sem höfðu þegið nýrnaígræðslu (skömmtun samkvæmt aldri/líkamsyfirborði [600 mg/m², allt að 1 g/m² tvisvar á dag.]

Aukaverkun (MedDRA-hugtak)	<6 ára (n=33)	6-11 ára (n=34)	12-18 ára (n=33)
Líffæraflokkur			
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar (48,5%)	Mjög algengar (44,1%)	Mjög algengar (51,5%)
Blóð og eitlar			
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar (30,3%)	Mjög algengar (29,4%)	Mjög algengar (12,1%)
Blóðleysi	Mjög algengar (51,5%)	Mjög algengar (32,4%)	Mjög algengar (27,3%)
Meltingarfæri			
Niðurgangur	Mjög algengar (87,9%)	Mjög algengar (67,6%)	Mjög algengar (30,3%)
Uppköst	Mjög algengar (69,7%)	Mjög algengar (44,1%)	Mjög algengar (36,4%)

Samkvæmt takmörkuðum gögnum um undirhóp sjúklinga (þ.e. 33 af 100 sjúklingum) var tíðni alvarlegs niðurgangs (algengur, 9,1%) og hvítsveppasýkingar í húð og slímhúð (mjög algeng, 21,2%) meiri hjá börnum yngri en 6 ára en hjá eldri börnum, þar sem ekki var tilkynnt um nein tilvik alvarlegs niðurgangs (0,0%) og hvítsveppasýkingar í húð og slímhúð voru algengar (7,5%).

Lestur á tiltækum læknisfræðiritum um lifrar- og hjartaþega á barnsaldri sýndi að tegund og tíðni tilkynnta aukaverkana var í samræmi við það sem hefur sést hjá fullorðnum sjúklingum og börnum eftir nýrnaígræðslu.

Mjög takmörkuð gögn sem fram hafa komið eftir markaðssetningu lyfsins benda til þess að tíðni eftirtalinna aukaverkana sé meiri hjá sjúklingum yngri en 6 ára en hjá eldri sjúklingum (sjá kafla 4.4):

- eítillæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, einkum eítillfrumufjölgunarsjúkdómur í kjölfar ígræðslu hjá hjartaþegum
- kvillar í blóði og eitlum, þ.m.t. blóðleysi og dauðkyrningafæð hjá hjartaþegum yngri en 6 ára, borið saman við eldri sjúklinga og borið saman við börn sem hafa gengist undir lifrar- eða nýrnaígræðslu
- meltingarfærakvillar, þ.m.t. niðurgangur og uppköst.

Nýrnaþegar yngri en 2 ára gætu verið í aukinni hættu á sýkingum og öndunarfærakvillum en eldri sjúklingar. Þó ber að gæta varúðar við túlkun þessara gagna vegna mjög lítils fjölda tilkynninga eftir markaðssetningu lyfsins um sömu sjúklinga, sem voru með fjölþættar sýkingar.

Ef aukaverkanir koma fram má íhuga tímabundna skammtaminnkun eða hlé á skömmtun, eftir því sem klínískt tilefni er til.

Aldraðir

Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar. Aldraðir sem fá mýcófénólat mofetíl 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 mýcófénólat mofetíli hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í miklum meirihluta þessara tilvika var annað hvort ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir eða þær voru í samræmi við þekkt öryggissnið lyfsins og bötnuðu. Hins vegar hafa sést einstakar alvarlegar aukaverkanir, þ.m.t. banvænt tilvik, eftir markaðssetningu lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmtun með mýcófénólat mofetíli gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4). Ef daufkýrningafæð kemur fram á að hætta að gefa mýcófénólat mofetíl 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 kólestryámín, 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: L04AA06

Verkunarháttur

Mýcófénólat mofetíl er 2-morfólinétýl ester af 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

Frásög

Eftir inntöku frásogast mýcófénólat mofetíl hratt og vel og breytist í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnaígræðslu, tengist virkni mýcófénólat mofetíls til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýcófénólat mofetíls eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94% miðað við mýcófénólat mofetíl í bláæð. Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásög (AUC fyrir MPA) mýcófénólat 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. Mýcófénólat 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 kólestryamíns (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 albúminu 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 fenólglukúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítills háttar magn af acýlglukúróníði (AcMPAG). AcMPAG er lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýcófénólat mofetíls (niðurgangi, hvítfrumnafæð).

Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófénólat 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 µ/ml). Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryamín, 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 frásög. 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 sjálfbóðaliðum 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 fyrir mýcófénóláti er minni þegar mýcófénólat mofetíl er gefið samhliða cíklosporíni (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 $< 25 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) 28-75% herra 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 herra 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 mýcófénólat mofetíl 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 $\text{AUC}_{0-12 \text{ klst.}}$ 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 $\text{AUC}_{0-12 \text{ klst.}}$ fyrir MPAG var 2-3 sinnum herra 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 mýcófénólat mofetíl skammta.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjálfboðaliðum með skorpulífur 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 gallskorpulífur á byrjunarstigi.

Börn

Hjá 33 börnum sem fengu ígrædd nýru úr öðrum var sýnt fram á að sá skammtur sem gaf $\text{AUC}_{0-12 \text{ klst}}$ fyrir MPA sem komst næst markútsetningunni $27,2 \text{ klst mg/l}$ var 600 mg/m^2 og að útreikningur skammta út frá áætluðu líkamsyfirborði (BSA) dró úr breytileika milli einstaklinga (frávikshlutfall (coefficient of variation, CV)) um u.þ.b. 10%. Þess vegna er æskilegra að byggja skömmtun á líkamsyfirborði en líkamsþyngd.

Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá allt að 55 börnum (á aldrinum 1 árs til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m^2 , allt að 1 g/m^2 , af mýcófénólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu mýcófénólat mofetíl skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period), samkvæmt töflu 3 hér fyrir neðan. AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá öllum aldurshópum barna.

Í opinni rannsókn á öryggi, þoli og lyfjahvörfum mýcófénólat mofetíls til inntöku hjá börnum sem höfðu gengist undir lifraígræðslu voru teknir inn 7 sjúklingar sem unnt var að meta, og fengu þeir samhliða meðferð með cíklosporíni og barksterum. Skammtur sem spáð var að gæfi útsetningu sem næmi 58 klst mg/l á stöðugu tímabili eftir ígræðslu var áætlaður. Meðalgildi $\pm \text{SD}$ AUC_{0-12} (aðlagð að 600 mg/m^2 skammti) var $47,0 \pm 21,8 \text{ klst mg/l}$, aðlagð gildi C_{max} var $14,5 \pm 4,21 \text{ mg/l}$ og miðgildi tíma þar til hámarksþéttni var náð var $0,75 \text{ klst}$. Til að ná markgildi fyrir AUC_{0-12} sem nam 58 klst mg/l seint á tímabilinu eftir ígræðslu hefði því þurft að gefa skammt á bilinu $740-806 \text{ mg/m}^2$ tvisvar á dag hjá rannsóknarþýðinu.

Samanburður á skammtaaðlöguðum (í 600 mg/m^2) gildum AUC fyrir MPA hjá 12 börnum yngri en 6 ára sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu, 9 mánuðum eftir ígræðslu, og þessara gilda hjá

7 börnum sem höfðu gengist undir lifrarígræðslu [miðgildi aldurs 17 mánuðir (á bilinu 10-60 mánaða við inntöku í rannsóknina)] 6 mánuðum eftir ígræðslu og síðar, leiddi í ljós að sömu skammtar gáfu að meðaltali 23% lægri gildi AUC hjá sjúklingum á barnsaldri sem höfðu gengist undir lifrarígræðslu en hjá sjúklingum á barnsaldri sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu. Þetta er í samræmi við þörf fyrir stærri skammta hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir lifrarígræðslu en hjá fullorðnum sjúklingum sem gangast undir nýrnaígræðslu, til að ná sömu útsetningu.

Hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu gengist undir líffæraígræðslu og fengið sama skammt af mýcófénólat mofetíli var útsetning fyrir MPA svipuð hjá þeim sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu og þeim sem höfðu gengist undir hjartaígræðslu. Í samræmi við sannreynd líkindi milli útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum á barnsaldri sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu og fullorðnum sjúklingum sem höfðu gengist undir nýrnaígræðslu og fengið samþykka skammta miðað við sinn aldurshóp er hægt að draga þá ályktun af fyrirliggjandi gögnum að útsetning fyrir MPA við ráðlagða skammta verði svipuð eftir hjartaígræðslu hjá börnum og hjartaígræðslu hjá fullorðnum.

Tafla 3: Meðalgildi reiknaðra mælistærðrallyfjahvarfa fyrir MPA eftir aldri og tíma eftir ígræðslu (nýrnaígræðslu)

Aldurshópur (n)	Aðlagð C_{max} mg/l ^A meðaltal ± SD	Aðlagð AUC_{0-12} klst mg/l meðaltal ± SD (CI) ^A
Dagur 7		
<6 ára (17)	13,2±7,16	27,4±9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 ára (16)	13,1±6,30	33,2±12,1 (27,3-39,2)
12-18 ára (21)	11,7±10,7	26,3±9,14 (22,3-30,3) ^D
p-gildi ^B	-	-
<2 ára ^C (6)	10,3±5,80	22,5±6,68 (17,2-27,8)
>18 ára (141)		27,2±11,6
Mánuður 3		
<6 ára (15)	22,7±10,1	49,7±18,2
6 - <12 ára (14) ^E	27,8±14,3	61,9±19,6
12-18 ára (17)	17,9±9,57	53,6±20,2 ^F
p-gildi ^B	-	-
<2 ára ^C (4)	23,8±13,4	47,4±14,7
>18 ára (104)		50,3±23,1
Mánuður 9		
<6 ára (12)	30,4±9,16	60,9±10,7
6 - <12 ára (11)	29,2±12,6	66,8±21,2
12-18 ára (14)	18,1±7,29	56,7±14,0
p-gildi ^B	0,004	-
<2 ára ^C (4)	25,6±4,25	55,8±11,6
>18 ára (70)		53,5±18,3

$AUC_{0-12klst}$ =svæðið undir plasmaþéttu-tímaferlinum frá 0 klst til 12 klst; CI= öryggisbil; C_{max} =hámarksþéttu;

MPA=mýcófénólsýra; SD=staðalfrávik; n = fjöldi sjúklinga.

^A Gildi C_{max} og $AUC_{0-12klst}$ voru aðlöguð miðað við skammt sem nam 600 mg/m² í aldurshópi barna (95% öryggisbil (CI) eingöngu fyrir $AUC_{0-12klst}$ á degi 7); í hópi fullorðinna var $AUC_{0-12klst}$ aðlagð að 1 g skammti.

^B p-gildið er sameinað p-gildi fyrir þrjá helstu aldurshópana hjá börnum og er aðeins gefið upp ef það var marktækt (p <0,05).

^C Aldurshópurinn <2 ára er undirhópur aldurshópsins <6 ára: enginn tölfraðilegur samanburður var framkvæmdur.

^D n=20.

^E Gögn um einn sjúkling voru ekki tiltæk vegna villu við sýnatöku.

^F n=16.

Aldraðir

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

Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur

Rannsókn á samtímis töku mýcófénólat mofetíls (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etínýlestradíól (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 mýcófénólat mofetíls á bælandi áhrif getnaðarvarnartöflanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á serum þéttni gulbússtýrihormóns (LH), eggbússtýrihormón (FSH) og prógesterón voru ekki marktæk. Samtímis taka mýcófénólat mofetíls hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunalíkönnum var mýcófénólat mofetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýraránnsóknunum 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 músunum og *in vivo* músa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýcófénólat 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 fósturum 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 naflahauð) 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 mýcófénólat mofetíls hjá rottum, músunum, 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 sást 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 sást líka hjá öpum við hæsta skammt (magn í líkamanum sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýcófénólat mofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sást í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir til að meta áhættu fyrir umhverfið hafa sýnt að virka efnið, mýcófénólsýra, getur síast gegnum jarðveg (bank filtration) og mengað grunnvatn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

örkristallaður sellulósi

pólyvídón K-30

magnesiúm sterat

natríumcroscarmellósi

Töfluhúð

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

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

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

Pakkningastærðir með 50, 100, 150, 50 x 1 eða 100 x 1 og fjölpakkningar sem innihalda 150 (3 pakkningar með 50) töflur.

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/1/07/438/003 (50 töflur)
EU/1/07/438/004 (150 töflur)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 töflur)
EU/1/07/438/007 (100 töflur)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 töflur)
EU/1/07/438/010 (150 (3 x 50) 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 <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar

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

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Pólland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðenda 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 lyfjafyrirvöld 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 Myfenax hefst, þörfina fyrir getnaðarvarnir hjá bæði körlum og konum og hvað gera skal ef til þungunar kemur meðan á meðferð með Myfenax stendur.

Í hverju aðildarríki þar sem Myfenax er markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar sem búast má við að ávísi, afgreiði eða noti Myfenax 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 efnispáttá:

- 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 mýcófénólat mofetíli. Útskýra á að þó bæklingurinn sé mjög mikilvægur innihaldi hann ekki tæmandi upplýsingar um mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíls hjá mönnum. Í þessum kafla eru mikilvægar bakgrunnsupplýsingar um vanskapandi og stökkbreytandi áhrif mýcófénólat mofetíls. 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat 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 mýcófénólat mofetíli er hætt.

Ráðleggingar um viðbrögð ef þungun verður eða grunur leikur á að þungun hafi orðið meðan á meðferð með mýcófénólat mofetíli stendur eða skömmu eftir að henni er hætt. Upplýsa á sjúklinga um að þeir eigi ekki að hætta að taka mýcófénólat 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 lyfjafyrirvöld 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**

Myfenax 250 mg hörð hylki.
mýcófénólat mofetíl.

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg mýcófénólat 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 VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með Myfenax 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/1/07/438/001 (100 hylki)
EU/1/07/438/002 (300 hylki)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Myfenax 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Myfenax 250 mg hörð hylki.
mýcófénólat mofetíl.

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg mýcófénólat mofetíl.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 300 (3 pakkningar með 100) hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með Myfenax 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/1/07/438/009 300 hylki (3 pakkningar með 100)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Myfenax 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Myfenax 250 mg hörð hylki.
mýcófénólat mofetíl.

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 250 mg mýcófénólat mofetíl.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

100 hylki
Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

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 Myfenax 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/1/07/438/009

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Myfenax 250 mg hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Myfenax 250 mg hörð hylki.
mýcófénólat mofetíl.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Myfenax 500 mg töflur.
mýcófénólat mofetíl.

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg mýcófénólat mofetíl.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

50 töflur
100 töflur
150 töflur
50 x 1 töflur
100 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 Myfenax 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
Netherlands
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/438/003 (50 töflur)
EU/1/07/438/004 (150 töflur)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 töflur)
EU/1/07/438/007 (100 töflur)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

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

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Myfenax 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Myfenax 500 mg filmhúðaðar töflur
mýcófénólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg mýcófénólat mofetíl.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Fjölpakkning: 150 (3 pakkningar með 50) 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 Myfenax filmhúðaðar 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
Netherlands
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/438/010 150 töflur (3 pakkningar með 50)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Myfenax 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

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)****1. HEITI LYFS**

Myfenax 500 mg filmuhúðaðar töflur
mýcófénólat mofetíl

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 mg mýcófénólat mofetíl.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

50 töflur
Innihald fjölpakkningar, má ekki selja sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ 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 VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Farið varlega með Myfenax 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
Netherlands
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/438/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Myfenax 500 mg filmhúðaðar töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING

1. HEITI LYFS

Myfenax 500 mg filmhúðaðar töflur.
mýcófénólat mofetíl.

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Teva B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Myfenax 250 mg hörð hylki mýcófénólat 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 lækinn, 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 Myfenax og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Myfenax
3. Hvernig nota á Myfenax
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Myfenax
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Myfenax og við hverju það er notað

Myfenax er lyf sem er notað til að bæla ónæmisvirkni.

Lyfið inniheldur virka efnið mýcófénólat mofetíl.

Myfenax er notað til að hindra það að líkaminn hafni ígræddu nýra, hjarta eða lifur hjá fullorðnum og börnum. Það er notað með öðrum lyfjum með svipaða virkni (þ.e. kíklósporíni og barksterum).

2. Áður en byrjað er að nota Myfenax

AÐVÖRUN

Mýcófénólat 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 mýcófénólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum. Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækinn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýcófénólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstgjöf“.

Ekki má nota Myfenax

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýcófénólat mofetíl, mýcófénólsýru 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 mýcófénólat 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 „Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstgjöf“)
- 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 lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Myfenax.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu tafarlaust við lækinn áður en meðferð með Myfenax er hafin:

- ef þú ert eldri en 65 ára, þar sem þú gætir verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna 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 Myfenax.
- ef þú ert með arfgengan ensímskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni.

Myfenax dregur úr varnarmætti líkamans. Vegna þessa er aukin hættu á húðkrabbameini. Því á að hlífa líkamanum við sólarljósi og útfjólubláum 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 Myfenax stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með Myfenax stendur eða í 90 daga eftir að henni er hætt.

Börn og unglingar

Börn, einkum yngri en 6 ára, geta verið líklegri en fullorðnir til að fá ýmsar aukaverkanir, þ.m.t. niðurgang, uppköst, sýkingar, fækkun á hvítum blóðkornum og fækkun á rauðum blóðkornum, og hugsanlega krabbamein í eitlum eða húð.

Hylki henta eingöngu börnum sem geta gleypst föst lyfjaform án hættu á að þau standi í þeim. Því á aðeins að gefa lyfið samkvæmt ávísun læknisins.

Ef vafi leikur á einhverju sem varðar meðferð barnsins á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Notkun annarra lyfja samhliða Myfenax:

Látið lækinn 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 lækinn áður en byrjað er að taka Myfenax:

- Tekurðu lyf sem innihalda:
 - azatíoprín eða önnur ónæmisbælandi lyf (sem stundum eru gefin sjúklingum eftir ígræðslu),
 - kólestryamín (notað til meðferðar á sjúklingum með hátt kólesteról í blóði),
 - rífampicín (sýklalyf),
 - sýrubindandi lyf eða prótónupumpuhamla, 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.

Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá Myfenax

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Myfenax stendur. Þar á meðal:

- Áður en þú byrjar að taka Myfenax
- Allan tímann meðan á meðferð með Myfenax stendur
- Í sex vikur eftir að þú hættir að taka Myfenax

Ræddu við lækinn 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 lækinn 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 unglíngur og blæðingar eru ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá Myfenax

Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýcófénólat. 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 Myfenax.

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

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum 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 mýcófénólat, skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka Myfenax þar til þú hefur rætt við lækinn.

Meðganga

Mýcófénólat veldur hárrí 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 Myfenax ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítill hluti lyfsins getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Myfenax hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrir en þér líður betur.

Myfenax 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 Myfenax

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

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

Venjulega er Myfenax 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

Hylki henta eingöngu börnum sem geta gleypst föst lyfjaform án hættu á að þau standi í þeim. Því á aðeins að gefa lyfið samkvæmt ávísun læknisins. Ef vafi leikur á þessu á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.

Læknir barnsins mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m^2). Ráðlagður upphafsskammtur er 600 mg/ m^2 tekinn tvisvar á dag. Ráðlagður viðhaldsskammtur er 600 mg/ m^2 tvisvar á dag (hámarksdagskammtur 2 g). Skammtastærð á að vera einstaklingsbundin og byggjast á klínísku mati læknisins.

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

Hylki henta eingöngu börnum sem geta gleypst föst lyfjaform án hættu á að þau standi í þeim. Því á aðeins að gefa lyfið samkvæmt ávísun læknisins. Ef vafi leikur á þessu á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.

Læknir barnsins mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m^2). Ráðlagður upphafsskammtur er 600 mg/ m^2 tekinn tvisvar á dag.

Skammtastærð á að vera einstaklingsbundin og byggjast á klínísku mati læknisins. Ef lyfið þolist vel má auka skammtinn í 900 mg/ m^2 tvisvar á dag ef þörf krefur (hámarksdagskammtur 3 g).

Lifrarígræðsla

Fullorðnir

Fyrsti skammturinn af Myfenax 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

Hylki henta eingöngu börnum sem geta gleypst föst lyfjaform án hættu á að þau standi í þeim. Því á aðeins að gefa lyfið samkvæmt ávísun læknisins. Ef vafi leikur á þessu á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.

Læknir barnsins mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m²). Ráðlagður upphafsskammtur er 600 mg/m² tekinn tvisvar á dag. Skammtastærð á að vera einstaklingsbundin og byggjast á klínísku mati læknisins. Ef lyfið þolist vel má auka skammtinn í 900 mg/m² tvisvar á dag ef þörf krefur (hámarksdagsskammtur 3 g).

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 slysi, 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 gleypst fleiri hylki en þér var fyrirskipað eða ef þú telur að barn hafi gleypst hylki.

Ef gleymist að taka Myfenax

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 Myfenax

Þegar meðferð með Myfenax er hætt, geta líkur á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu aukist. Ekki skal hætta að taka Myfenax 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 dökkan 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 oftast 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 bugar 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 sýtómeagalóveiru), 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 lækinn 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) (kyrningahráp)

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að ákvarða tíðni út frá fyrirbyggjandi 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 fjölhreiddra innlyksuheilabólga í tengslum við JC veiru)
- fækkun tiltekinna hvítra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- breytt lögun tiltekinna hvítra blóðkorna

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Börn, einkum yngri en 6 ára, geta verið líklegri en fullorðnir til að fá ýmsar aukaverkanir, þ.m.t. niðurgang, uppköst, sýkingar, fækkun á hvítum blóðkornum og fækkun á rauðum blóðkornum, og hugsanlega krabbamein í eitlum eða húð.

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, 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 Myfenax

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 frárennislagnir 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

Myfenax inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mýcófénólat mofetíl.
- Hvert hylki inniheldur 250 mg mýcófénólat mofetíl.
- Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis

forgelatíneruð maíssterkja
pólyvídón (K-90)
natríumcroscarmellósi
magnesium 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 Myfenax og pakkningastærðir

Hörð hylki

Hylkisbotn: karamellubrunn, ógegnær og með áprentuðu „250“ með svörtu bleki.

Hylkislok: ljósblátt, ógegnætt og með áprentuðu „M“ með svörtu bleki.

Myfenax 250 mg hörð hylki fást í gegnsæjum PVC/PVdC-álþynnupakkningum í pakkningastærðum með 100, 300 eða 100 x 1 hylkjum og í fjölpakkningum sem innihalda 300 (3 pakkningar með 100) hylki.

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

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Pólland

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

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

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 HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

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

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

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Myfenax 500 mg filmuhúðaðar töflur mýcófénólat 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 lækinn, 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 Myfenax og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Myfenax
3. Hvernig nota á Myfenax
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Myfenax
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Myfenax og við hverju það er notað

Myfenax er lyf sem er notað til að bæla ónæmisvirkni.

Lyfið inniheldur virka efnið mýcófénólat mofetíl.

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

2. Áður en byrjað er að nota Myfenax

AÐVÖRUN

Mýcófénólat 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 mýcófénólats á ófædd börn. Lestu upplýsingarnar vandlega og fylgdu leiðbeiningunum. Ef þú skilur leiðbeiningarnar ekki til fulls skaltu biðja lækinn að útskýra þær aftur áður en þú tekur mýcófénólat. Frekari upplýsingar eru í köflunum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ og „Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstgjöf“.

Ekki má nota Myfenax

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir mýcófénólat mofetíl, mýcófénólsýru 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 mýcófénólat 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 „Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstgjöf“)
- 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 lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Myfenax.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu tafarlaust við lækinn áður en meðferð með Myfenax 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 Myfenax.
- ef þú ert með arfgengan ensímskort, svo sem Lesch-Nyhan heilkenni eða Kelley-Seegmiller heilkenni.

Myfenax dregur úr varnarmætti líkamans. Vegna þessa er aukin hættu á húðkrabbameini. Því á að hlífa líkamanum við sólarljósi og útfjólubláum 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 Myfenax stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að henni er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð með Myfenax stendur eða í 90 daga eftir að henni er hætt.

Börn og unglingar

Börn, einkum yngri en 6 ára, geta verið líklegri en fullorðnir til að fá ýmsar aukaverkanir, þ.m.t. niðurgang, uppköst, sýkingar, fækkun á hvítum blóðkornum og fækkun á rauðum blóðkornum, og hugsanlega krabbamein í eitlum eða húð.

Töflur henta eingöngu börnum sem geta gleypst föst lyfjaform án hættu á að þau standi í þeim. Því á aðeins að gefa lyfið samkvæmt ávísun læknisins.

Ef vafi leikur á einhverju sem varðar meðferð barnsins á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Notkun annarra lyfja samhliða Myfenax:

Látið lækinn 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 lækinn áður en byrjað er að taka Myfenax:

- Tekurðu lyf sem innihalda:
 - o azatíoprín eða önnur ónæmisbælandi lyf (sem stundum eru gefin sjúklingum eftir ígræðslu),
 - o kólestryamín (notað til meðferðar á sjúklingum með hátt kólesteról í blóði),
 - o rífampicín (sýklalyf),
 - o sýrubindandi lyf eða prótónupumpuþemla, fosfatbindandi lyf (notuð hjá sjúklingum með langvinna nýrnabilun til að draga úr frásogi á fosfati),
 - o sýklalyf – notuð við bakteríusýkingum,
 - o ísavúkónazól – notað við sveppasýkingum,
 - o telmisartan – notað við háum blóðþrýstingi,
 - o eða önnur lyf (þar með talin lyf sem hægt er að kaupa án lyfseðils) sem lækir þinn veit ekki um?

Þarftu að láta bólusetja þig (með lifandi bóluefni)? Læknirinn verður að ráðleggja þér hvað hentar.

Getnaðarvarnir, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir hjá konum sem fá Myfenax

Ef þú ert kona á barneignaraldri verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun Myfenax stendur. Þar á meðal:

- Áður en þú byrjar að taka Myfenax
- Allan tímann meðan á meðferð með Myfenax stendur
- Í sex vikur eftir að þú hættir að taka Myfenax

Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hengar þér. Slíkt er einstaklingsbundið. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir til að draga úr hættu á óæskilegri þungun. **Ræddu við lækinn 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 unglíngur og blæðingar eru ekki byrjaðar.

Getnaðarvarnir hjá körlum sem fá Myfenax

Tiltæk gögn benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti ef faðirinn tekur mýcófénólat. 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 Myfenax.

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

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum 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 mýcófénólat, skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Haltu þó áfram að taka Myfenax þar til þú hefur rætt við lækinn.

Meðganga

Mýcófénólat veldur hárrí 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 Myfenax ef þú ert með barn á brjósti. Það er vegna þess að lítill hluti lyfsins getur borist í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Myfenax hefur lítill áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar tækja eða véla. Ef þú finnur fyrir syfju, dofa eða rugli skaltu ræða við lækinn eða hjúkrunarfræðing og ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum fyrir en þér líður betur.

Myfenax 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 Myfenax

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

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

Venjulega er Myfenax 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

Töflur henta eingöngu börnum sem geta gleypst föst lyfjaform án hættu á að þau standi í þeim. Því á aðeins að gefa lyfið samkvæmt ávísun læknisins. Ef vafi leikur á þessu á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.

Læknir barnsins mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m²). Ráðlagður upphafsskammtur er 600 mg/m² tekinn tvisvar á dag. Ráðlagður viðhaldsskammtur er 600 mg/m² tvisvar á dag (hámarksdagskammtur 2 g). Skammtastærð á að vera einstaklingsbundin og byggjast á klínísku mati læknisins.

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

Töflur henta eingöngu börnum sem geta gleypst föst lyfjaform án hættu á að þau standi í þeim. Því á aðeins að gefa lyfið samkvæmt ávísun læknisins. Ef vafi leikur á þessu á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.

Læknir barnsins mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m²). Ráðlagður upphafsskammtur er 600 mg/m² tekinn tvisvar á dag. Skammtastærð á að vera einstaklingsbundin og byggjast á klínísku mati læknisins. Ef lyfið þolist vel má auka skammtinn í 900 mg/m² tvisvar á dag ef þörf krefur (hámarksdagskammtur 3 g).

Lifrarígræðsla

Fullorðnir

Fyrsti skammturinn af Myfenax 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

Töflur henta eingöngu börnum sem geta gleypst föst lyfjaform án hættu á að þau standi í þeim. Því á aðeins að gefa lyfið samkvæmt ávísun læknisins. Ef vafi leikur á þessu á að ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en lyfið er notað.

Skammtur er breytilegur eftir stærð barnsins.

Læknir barnsins mun ákveða hentugasta skammtinn byggt á hæð og þyngd barnsins (líkamsyfirborði - mælt í fermetrum, m²). Ráðlagður upphafsskammtur er 600 mg/m² tekinn tvisvar á dag. Skammtastærð á að vera einstaklingsbundin og byggjast á klínísku mati læknisins. Ef lyfið þolist vel má auka skammtinn í 900 mg/m² tvisvar á dag ef þörf krefur (hámarksdagsskammtur 3 g).

Aðferð við lyfjagjöf og íkomuleið

Gleypta 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 Myfenax

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 Myfenax

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

Leitið til læknisins eða lyfjafraðings 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 lækni meðferð 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 síru 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 bugar 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
- vessaupsöfnun í líkamanum

- mæði, hósti, sem getur stafað af berkjuskúlki (kvilla þar sem loftvegir í lungum eru óeðlilega víkkaðir) eða bandvefsmýndun (örmyndun) í lungum. Ræddu við lækinn þinn ef þú færð þrálátan hósta eða mæði
- minnkað magn mótefna í blóðinu
- alvarleg fækkun tiltekinna hvíttra blóðkorna (hugsanleg einkenni eru hiti, hálsbólga, tíðar sýkingar) (kyrningahrap)

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að ákvarða tíðni út frá fyrirbyggjandi 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 hvíttra blóðkorna (daufkyrningafæð)
- breytt lögun tiltekinna hvíttra blóðkorna

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Börn, einkum yngri en 6 ára, geta verið líklegri en fullorðnir til að fá ýmsar aukaverkanir, þ.m.t. niðurgang, uppköst, sýkingar, fækkun á hvítum blóðkornum og fækkun á rauðum blóðkornum, og hugsanlega krabbamein í eitlum eða húð.

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

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, 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 Myfenax

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

Myfenax inniheldur

- Virka innihaldsefnið er mýcófénólat mofetíl.
Hver tafla inniheldur 500 mg af mýcófénólat mofetíli.
- Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni

örkristallaður sellulósi

pólyvídón (K-90)
magnesíum stearat
natríumcroscarmellósi
Töfluhúð
hýprómellósi (HPMC 2910)
títan tvíoxíð (E171)
makrógól (PEG 400)
talkúm
indígókarmín állitur (E132)
svart járnnoxíð (E172)
rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Myfenax og pakkningastærðir

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

Myfenax 500 mg filmuhúðaðar töflur fást í gegnsæjum PVC/PVdC-álþynnupakkningum í pakkningastærðum með 50, 100, 150, 50 x 1 eða 100 x 1 töflum og í fjölpakkningum sem innihalda 150 (3 pakkningar með 50) töflur.

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

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.
Mogilska 80 Str.
31-546 Krakow
Pólland

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

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

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 HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

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

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

Κύπρος
TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

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