

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Myclausen 500 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett

Hvite, runde, filmdrasjerte tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myclausen er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt transplantatavstøtning hos pasienter som får allogen nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og vedlikeholdes av spesialister innen transplantasjon.

Dosering

Nyretransplantasjon

Voksne

Behandling bør startes innen 72 timer etter transplantasjon. Anbefalt dose hos nyretransplanterte pasienter er 1 g administrert to ganger daglig (2 g daglig dose).

Pediatrik populasjon alder 2 til 18 år

Anbefalt dose med mykofenolatmofetil er 600 mg/m² administrert oralt to ganger daglig (opptil maks. 2 g daglig). Tablett bør kun foreskrives til pasienter med kroppsoverflate større enn 1,5 m², med dose 1 g to ganger daglig (2 g daglig dose). Da noen bivirkninger forekommer med større hyppighet i denne aldersgruppen (se pkt. 4.8) sammenlignet med voksne, kan midlertidig dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være nødvendig. Her må det tas hensyn til relevante kliniske faktorer, inkludert reaksjonens alvorlighetsgrad.

Pediatrik populasjon < 2 år

Det finnes begrensede data vedrørende sikkerhet og effekt hos barn under 2 år. Disse er utilstrekkelige for doseanbefalinger. Derfor anbefales ikke bruk i denne aldersgruppen.

Hjertetransplantasjon

Voksne

Behandling bør startes innen 5 dager etter transplantasjon. Anbefalt dose hos hjertetransplanterte pasienter er 1,5 g administrert to ganger daglig (3 g daglig dose).

Pediatrik populasjon

Ingen data foreligger for pediatriske hjertetransplanterte pasienter.

Levertransplantasjon

Voksne

Intravenøs (i.v.) mykofenolatmofetil bør administreres de første 4 dagene etter levertransplantasjon, og oral Myclausen innledes så snart det kan tolereres. Anbefalt oral dose hos levertransplanterte pasienter er 1,5 g administrert to ganger daglig (3 g daglig dose).

Pediatrik populasjon

Ingen data foreligger for pediatriske levertransplanterte pasienter.

Eldre

Anbefalt dose på 1 g administrert to ganger daglig for nyretransplanterte pasienter og 1,5 g to ganger daglig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter er egnet hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos nyretransplanterte pasienter med kronisk, alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²) etter perioden umiddelbart etter transplantasjonen, bør det unngås å gi doser større enn 1 g administrert to ganger daglig. Disse pasientene bør også observeres nøye. Dosen trenger ikke å bli justert hos pasienter som opplever forsinket nyrefunksjon etter inngrepet (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelige for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk, alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen for nyretransplanterte pasienter med alvorlig levercellevevssykdom. Ingen data foreligger for hjertetransplanterte pasienter med alvorlig levercellevevssykdom.

Behandling ved reaksjon

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten til mykofenolatmofetil. Avstøtning av nyretransplantat medfører ingen endringer i farmakokinetikken til MPA. Det er ikke nødvendig å redusere eller avbryte dosen av Myclausen. Det er ikke grunnlag for å justere dosen med Myclausen etter avstøtning av hjertetransplantat. Ingen farmakokinetiske data foreligger fra avstøtning av levertransplantat.

Pediatrik populasjon

Det foreligger ikke data vedrørende behandling av første eller refraktær avstøtningsreaksjon hos pediatriske transplantasjonspasienter.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

Da mykofenolatmofetil er vist å være teratogent hos rotte og kanin, skal Myclausen tablettene ikke knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

- Myclausen skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor Myclausen har vært observert (se pkt. 4.8).
- Myclausen skal ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektive prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).
- Behandling med Myclausen skal ikke innledes hos kvinner i fertil alder før resultatet fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk under graviditet (se pkt. 4.6).

- Myclausen skal ikke brukes under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantatet (se pkt. 4.6).
- Myclausen skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Pasienter som får immunosuppressive regimer som involverer kombinasjoner av legemidler, inkludert Myclausen, risikerer å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være forbundet med intensiteten og varigheten av immunsuppresjon, fremfor bruken av et spesielt middel. Som generelt råd for å minimere risikoen for hudkreft, bør eksponering for sollys og UV-lys begrenses ved hjelp av beskyttende klær og bruk av solkrem med høy faktor.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunosuppressiva, inklusiv Myclausen, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoale), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner inkluderer latent viral reaktivering, som reaktivering av hepatitt B og hepatitt C og infeksjoner forårsaket av polyomavirus. (Blant de opportunistiske infeksjonene er BK-virusassosiert nefropati og JC-virusassosiert progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfeller av hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C har vært rapportert hos bærerpatienter behandlet med immunosuppressiver. Disse infeksjonene er ofte forbundet med høy grad av immunsuppresjon og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander som leger bør vurdere som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter med redusert nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer. Mykofenolsyre har en cytostatisk effekt på B- og T-lymfocytter og kan derfor øke alvorlighetsgraden av covid-19, og passende kliniske tiltak bør vurderes.

Det er rapportert om tilfeller av hypogammaglobulinemi i forbindelse med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunosuppressive legemidler. Bytte av mykofenolatmofetil til et alternativt immunosuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG-nivåene retunerte til normalverdi. Hos pasienter under behandling med mykofenolatmofetil som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør immunglobulinnivået i serum måles. I tilfeller med vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi bør egnede kliniske tiltak vurderes, tatt i betraktning den potente cytostatisk effekten av mykofenolat på T- og B-lymfocytter.

Det finnes publiserte tilfeller av bronkiektasi hos voksne og barn som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunosuppressive legemidler. Bytte av mykofenolatmofetil til et annet immunosuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i forbedring av respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinemi eller til en direkte effekt på lungene. Det finnes også isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom og pulmonær fibrose, og noen av disse tilfellene var fatale (se pkt. 4.8). Det anbefales å utrede pasienter som utvikler vedvarende pulmonale symptomer, slik som hoste og dyspné.

Blod og immunsystemet

Pasienter som mottar Myclausen bør overvåkes for nøytropeni, som kan være forbundet med Myclausen, annen samtidig legemiddelbehandling, virusinfeksjoner eller kombinasjoner av disse faktorene. Pasienter som tar Myclausen bør få tatt fullstendig blodtelling hver uke den første måneden, to ganger i måneden den andre og tredje måneden med behandling, deretter hver måned i hele det første året. Hvis nøytropeni utvikles (absolutt neutrofil tall $< 1,3 \times 10^3$ /mikrol), kan det være hensiktsmessig å avbryte eller avslutte bruk av Myclausen.

Tilfeller med erytroplasi (PRCA) er rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil, kombinert med andre immunosuppressive legemidler. Mekanismen for PRCA fremkalt av

mykofenolatmofetil, er ukjent. PRCA kan løses med dosereduksjon eller opphør av behandling med Myclausen. Endringer i behandlingen med Myclausen bør bare foretas under tilstrekkelig tilsyn av transplantatmottakere for å minimere risikoen for transplantatavstøtning (se pkt. 4.8).

Pasienter som får Myclausen bør informeres om at de må umiddelbart rapportere tegn til infeksjon, uventede blåmerker, blødning eller andre tegn på benmargssvikt.

Pasienter bør informeres om at vaksinasjoner kan være mindre effektive under behandling med Myclausen, og bruken av levende vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Vaksinasjon mot influensa kan være nyttig. Den som foreskriver dette bør rådføre seg med nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Gastrointestinal

Siden mykofenolatmofetil er assosiert med økt forekomst av bivirkninger på fordøyelsessystemet, inkludert sjeldne tilfeller av sårdannelse i mage- og tarmkanal, blødning og perforering, bør Myclausen administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv sykdom i fordøyelsessystemet.

Mykofenolatmofetil er en IMPDH-hemmer (inosin-monofosfat-dehydrogenase). Legemidlet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden nedarvet mangel på hypoksantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller-syndrom.

Interaksjoner

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra kombinasjonsbehandling med regimer som inneholder immunsuppressive legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, f.eks. ciklosporin, til andre som ikke påvirker, f.eks. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan endre eksponeringen av MPA. Legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, (f.eks. kolestyramin, antibiotika) bør brukes med forsiktighet på grunn av deres potensiale til å redusere plasmanivået og effekten av Myclausen (se også pkt. 4.5). Terapeutisk legemiddelmonitorering av MPA kan være hensiktsmessig ved bytte av kombinasjonsbehandling (f.eks. fra ciklosporin til takrolimus, eller motsatt) eller for å sikre tilstrekkelig immunsuppresjon hos pasienter med høy immunologisk risiko (f.eks. risiko for avstøtning, behandling med antibiotika, oppstart eller seponering av et interagerende legemiddel).

Samtidig administrering av Myclausen med azatioprin anbefales ikke fordi slik samtidig administrasjon ikke undersøkt.

Risiko/nytte av mykofenolatmofetil kombinert med sirolimus har ikke blitt fastslått (se også pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Sammenlignet med yngre kan eldre pasienter kan ha en høyere risiko for bivirkninger, slik som visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom), mulig gastrointestinal blødning og lungeødem (se pkt. 4.8).

Teratogene effekter

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen. Det har blitt rapportert om spontanaborter (frekvens 45 - 49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23 - 27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. Myclausen er derfor kontraindisert hos gravide kvinner, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Fertile kvinnelige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoene og følge anbefalingene gitt i pkt. 4.6 (f.eks. prevensjonsmetoder, graviditetstesting) før, under og etter behandling med Myclausen. Leger skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon og nødvendigheten av å umiddelbart konsultere legen sin hvis det er en mulighet for graviditet.

Prevensjon (se pkt. 4.6)

På grunn av robust klinisk evidens som viser en høy risiko for abort og medfødte misdannelser når mykofenolatmofetil brukes under graviditet, må det tilstrebes å unngå graviditet under behandling. Fertile kvinner må derfor bruke minst én pålitelig form for prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med Myclausen-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon brukt samtidig anbefales for å minimere risikoen for prevensjonssvikt og utilsiktet graviditet.

For prevensjonsråd for menn, se pkt. 4.6.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe pasienter til å unngå å eksponere sitt ufødte barn for mykofenolat, og for å tilby ytteligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen tilby opplæringsmateriale til helsepersonell. Opplæringsmaterialet vil advare om teratogeniteten til mykofenolat og gi råd om prevensjon før behandlingsstart samt gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting. En fullstendig gjennomgang av teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak skal gis av behandlende lege til fertile kvinner, og til mannlige pasienter, dersom det er hensiktsmessig.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal ikke gi blod under behandling og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolat. Menn skal ikke donere sæd under behandling og i 90 dager etter seponering av mykofenolat.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt»..

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir

Høyere plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir, sammenlignet med administrasjon av aciklovir alene. Endringene i farmakokinetikken til MPAG (fenolisk glukuronid av MPA) (MPAG økte med 8 %) var minimale, og anses ikke for å være klinisk signifikante. Da plasmakonsentrasjonen av MPAG økes ved nedsatt nyrefunksjon, i likhet med konsentrasjonen av aciklovir, finnes potensialet for at mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciklovir, vil konkurrere om tubulær utskillelse, og ytterligere økning i konsentrasjoner av begge stoffer kan dermed forekomme.

Antacida og protonpumpehemmere (PPI)

Redusert MPA-eksponering er observert når syrenøytraliserende midler, som magnesium og aluminiumhydroksider og protonpumpehemmere som lansoprazol og pantoprazol, ble gitt sammen med mykofenolatmofetil. Det er ikke sett signifikante forskjeller når man sammenligner grad av avstøtning av transplantat eller grad av transplantat-tap, mellom mykofenolatmofetil pasienter som tar PPIs vs mykofenolatmofetil pasienter som ikke tar PPIs. Disse dataene støtter ekstrapolering av dette funnet til alle antacida, fordi reduksjonen i eksponering når mykofenolatmofetil ble gitt samtidig med magnesium og aluminiumhydroksider er vesentlig mindre enn da mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med protonpumpehemmere.

Legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon (f.eks. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

På grunn av muligheten for redusert effekt av Myclausen, må det utvises forsiktighet med legemidler som hemmer enterohepatisk resirkulasjon.

Kolestyramin

Etter enkelt-dose-administrasjon på 1,5 g mykofenolatmofetil til normalt friske personer behandlet på forhånd med 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 4 dager, var det en reduksjon på 40 % i AUC for MPA (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon på grunn av potensialet for å gjøre Myclausen mindre effektiv.

Ciklosporin A

Farmakokinetikken til ciklosporin A (CsA) påvirkes ikke av mykofenolatmofetil. Hvis derimot samtidig behandling med CsA opphører, kan man forvente økning i AUC for MPA på ca. 30 %. CsA interferer med den enterohepatiske resirkuleringen av MPA, noe som resulterer i en redusert eksponering for MPA på 30 – 50 % hos nyretransplanterte pasienter behandlet med mykofenolatmofetil og CsA, sammenlignet med pasienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignbare doser mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4). Endringer i eksponering for MPA bør forventes hos pasienter som bytter fra CsA til immunsuppressiva som ikke interferer med det enterohepatiske kretsløpet til MPA.

Antibiotika som eliminerer β -glukuronidaseproduserende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon og penicillinklasser av antibiotika) kan interferere med den enterohepatiske resirkuleringen av MPAG/MPA og dermed lede til redusert systemisk eksponering av MPA. Informasjon om følgende antibiotika er tilgjengelig:

Ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre

Reduksjon i pre-dose (trough) MPA-konsentrasjoner på ca. 50 % er rapportert hos nyretransplanterte pasienter i dagene rett etter oppstart med oral ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre. Denne effekten tenderte til å avta ved fortsatt bruk av antibiotika og opphørte få dager etter seponering av antibiotika. Da forandringen i predosenivå ikke eksakt kan beskrive forandringene i total MPA-eksponering, skal en doseendring for Myclausen normalt ikke være nødvendig når det ikke foreligger kliniske tegn på transplantatdysfunksjon. Pasientene skal likevel følges nøye opp klinisk under kombinasjonsbehandlingen og kort tid etter antibiotikabehandling.

Norfloksacin og metronidazol

Hos friske frivillige ble det ikke observert signifikante interaksjoner da mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med enten norfloksacin eller metronidazol. MPA-eksponeringen ble imidlertid redusert med tilnærmet 30 % når norfloksacin og metronidazol ble gitt samtidig etter en enkelt dose av mykofenolatmofetil.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Ingen effekt på biotilgjengeligheten av MPA er observert.

Legemidler som påvirker glukuronidering (f.eks. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av legemidler som påvirker glukuronideringen av MPA, kan endre eksponeringen av MPA. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig med Myclausen.

Isavukonazol

Det ble observert en 35 % økning av MPA-eksponering ($AUC_{0-\infty}$) ved samtidig administrering med isavukonazol.

Telmisartan:

Samtidig administrasjon av telmisartan og mykofenolatmofetil resulterte i en reduksjon av MPA konsentrasjonen på ca. 30 %. Telmisartan endrer eliminasjonen av MPA ved å øke ekspresjonen av PPAR gamma (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma), som igjen resulterer i en økt ekspresjon og aktivitet av uridindifosfat glukuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9). Det ble ikke observert kliniske konsekvenser av den farmakokinetiske legemiddelinteraksjonen ved sammenligning av hyppigheten av frastøtning av transplantat, tap av transplantat eller bivirkningsprofil hos pasienter som ble behandlet med mykofenolatmofetil med eller uten samtidig behandling med telmisartan.

Ganciklovir

Basert på resultatene av en enkeltdose-administrasjonsstudie av anbefalte doser oral mykofenolat og i.v. ganciklovir og de kjente effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til mykofenolatmofetil (se pkt. 4.2) og ganciklovir, forventer man at samtidig administrasjon av disse midlene (som konkurrerer om mekanismer for renal tubulær sekresjon) vil resultere i økt konsentrasjon av MPAG og ganciklovir. Ingen betydelig endring i farmakokinetikken til MPA

forventes og det er ikke nødvendig å justere dosen av Myclausen. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon der Myclausen og ganciklovir eller dets prodrugs, f.eks. valganciklovir administreres samtidig, bør man ta grundig hensyn til doseanbefalingene for ganciklovir og pasientene bør overvåkes nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrering av Myclausen (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos pasienter som også ikke tar ciklosporin, resulterte samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og rifampicin i redusert eksponering for MPA (AUC_{0-12}) på 18 % til 70 %. Det anbefales å overvåke eksponeringsnivåer for MPA og justere Myclausen-doser deretter for å opprettholde klinisk effektivitet når rifampicin administreres samtidig.

Sevelamer

Reduksjon i C_{max} og AUC_{0-12} for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når mykofenolatmofetil ble gitt samtidig med sevelamer uten kliniske konsekvenser (dvs. avstøtning av transplantat). Det anbefales imidlertid å administrere Myclausen minst én time før eller tre timer etter inntak av sevelamer for å minimere effekten på absorpsjonen av MPA. Det foreligger ingen data om mykofenolatmofetil med andre fosfatbindere enn sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterte pasienter som begynte å ta mykofenolatmofetil og takrolimus, ble ikke AUC og C_{max} av MPA, den aktive metabolitten til mykofenolatmofetil, signifikant påvirket av samtidig administrasjonen av takrolimus. Derimot var det en økning på ca. 20 % i AUC for takrolimus når flere doser av mykofenolatmofetil (1,5 g to ganger daglig) ble administrert til levertransplanterte pasienter som tok takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter syntes imidlertid ikke takrolimuskonsentrasjonen å være endret av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponsen på andre vaksiner kan bli redusert (se også pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner

Ved samtidig administrasjon av probenecid og mykofenolatmofetil i aper økte plasma AUC av MPAG til det tredobbelte. Andre legemidler som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet som gjennomgår tubulær sekresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Graviditet under behandling med mykofenolat må unngås. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én form for pålitelig prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med Myclausen-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon anbefales brukt samtidig.

Graviditet

Myclausen er kontraindisert under graviditet med mindre det finnes egnet behandlingsalternativ som forebygger avstøtning av transplantat. Behandlingen skal ikke startes opp uten at det foreligger en negativ graviditetstest som utelukker utilsiktet bruk ved graviditet (se pkt. 4.3).

Fertile kvinnelige pasienter må få informasjon om den økte risikoen for aborter og medfødte

misdannelser ved oppstart av behandlingen, og må få veiledning om hvordan graviditet skal forebygges og planlegges.

Før oppstart av behandlingen med Myclausen må fertile kvinner ta to negative graviditetstester (serum eller urin) med sensitivitet på minst 25 mIU/ml for å utelukke utilsiktet eksponering av et foster overfor mykofenolat. Det anbefales å ta en andre test 8 - 10 dager etter den første testen. For transplantater fra avdøde donorer, dersom det ikke er mulig å utføre to tester med 8 - 10 dagers mellomrom før oppstart av behandling (på grunn av tidspunkt for tilgjengeligheten av organ for transplantasjon), må en graviditetstest utføres umiddelbart før oppstart av behandling og ytterligere en test 8 - 10 dager senere. Graviditetstesting skal gjentas dersom det er klinisk nødvendig (f.eks. hvis et opphold i bruk av prevensjon er rapportert). Resultatene fra alle graviditetstestene skal diskuteres med pasienten. Pasientene skal instrueres om å kontakte legen umiddelbart dersom de blir gravide.

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen som fører til økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser dersom fosteret eksponeres under graviditeten:

- Spontanaborter har blitt rapportert hos 45 - 49 % av gravide kvinner eksponert for mykofenolatomofetil sammenlignet med en rapporteringsgrad mellom 12 - 33 % hos organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive legemidler enn mykofenolatomofetil.
- Basert på litteraturreporter har misdannelser oppstått hos 23 - 27 % av levendefødte barn til kvinner som har blitt eksponert for mykofenolatomofetil under graviditeten (sammenlignet med 2 - 3 % av levendefødte i den totale populasjonen og hos omtrent 4 - 5 % av levendefødte til organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive enn mykofenolatomofetil).

Medfødte misdannelser, inkludert rapporter om multiple misdannelser har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter som har blitt eksponert for Myclausen i kombinasjon med andre immunsuppressive under graviditet. Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- misdannelser i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre øre), øregangsatresi (mellomøre)
- misdannelser i ansiktet som leppespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme av øyehulene
- misdannelser i øyet (f.eks. kolobom)
- medfødt hjertesykdom som atriale og ventrikulære septumdefekter
- misdannelser av fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
- trakeoøsofagale misdannelser (f.eks spiserørsatresi)
- misdannelser i nervesystemet som spina bifida
- nyreabnormaliteter.

I tillegg har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av følgende misdannelser:

- mikroftalmi
- medfødt plexus choroideus-papillom
- septum pellucidum agenesi
- olfaktorisk nerve agenesi.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Begrensede data viser at mykofenolsyre skiller ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av mykofenolsyre hos barn som dier, er Myclausen kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.3).

Menn

Begrenset klinisk evidens som er tilgjengelig indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter eksponering for mykofenolatomofetil hos faren.

MPA er et kraftig teratogen. Det er ikke kjent om MPA er til stede i sædvæske. Beregninger basert på data fra dyr viser at den største mengden MPA som mulig kan overføres til kvinnen er så lav at det er usannsynlig at det vil ha noen påvirkning. Mykofenolat har blitt vist å være gentoksisk i dyrestudier ved konsentrasjoner som kun med små marginer overskrider terapeutisk eksponering hos mennesker. En risiko for gentoksiske effekter på spermceller kan dermed ikke fullstendig utelukkes.

Følgende forsiktighetsregler anbefales derfor: seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partner anbefales å bruke pålitelig prevensjon under behandling av den mannlige pasienten og i minst 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil. Kvalifisert helsepersonell bør gjøre fertile mannlige pasienter oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hadde ingen effekt på fertiliteten hos hannrotter ved orale doser på opptil 20 mg/kg/dag. Systemisk eksponering ved denne dosen representerer 2 - 3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter og 1,3 – 2 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag hos hjertetransplanterte pasienter. I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hunnrotter ga orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (som anoftalmi, agnati og hydrocephalus) hos førstegenerasjonsavkom i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering var ca. 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter og ca. 0,3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag hos hjertetransplanterte pasienter. Ingen effekt på fertiliteten eller reproduksjonsparametere ble observert hos hunnrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mykofenolatmofetil har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mykofenolatmofetil kan forårsake somnolens, forvirring, svimmelhet, tremor eller hypotensjon, og pasientene anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Diaré (opptil 52,6 %), leukopeni (opptil 45,8 %), bakteriell infeksjon (opptil 39,9 %) og oppkast (opptil 39,1 %) var blant de vanligste og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av mykofenolatmofetil i kombinasjon med ciklosporin og kortkosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra de kliniske studiene og fra erfaring etter markedsføring er oppført i tabell 1, i henhold til MedDRA organklasser, sammen med frekvensene. Frekvenskategoriene for bivirkningene er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Frekvensene for nyre-, hjerte- og levertransplantasjonspasientene presenteres hver for seg fordi det ble observert store forskjeller i frekvensen av visse bivirkninger mellom de forskjellige transplantasjonsindikasjonene.

Tabell 1: Bivirkninger

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- transplantasjon
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Bakterielle infeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Soppinfeksjoner	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner med protozoer	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Virusinfeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			
Godartet neoplasi i hud	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Neoplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hudkreft	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytroplasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Benmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Panycytopeni	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Pseudolymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Acidose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperkolesterolemi	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperglykemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperkalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperlipidemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalsemi	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypofosfatemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hyperurikemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Urinsyregikt	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Vektreduksjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Psykiatriske lidelser			
Forvirringstilstand	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Depresjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Søvnløshet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Agitasjon	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Angst	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Unormal tenkning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer			
Svimmelhet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertoni	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Parestesi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Somnolens	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- transplantasjon
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Tremor	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kramper	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer			
Takykardi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Karsykdommer			
Hypertensjon	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypotensjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lymfocele	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Venøs trombose	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Vasodilatasjon	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hoste	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspné	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Interstitiell lungesykdom	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Pleuraeffusjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lungefibrose	Svært sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Abdominal distensjon	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kolitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspepsi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Øsofagitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Raping	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Flatulens	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastritt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinalt sår	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gingival hyperplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Tarmslyng	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Sårdannelser i munn	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stomatitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet			
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypogammaglobulinemi	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Økte blodverdier av alkalisk fosfatase	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Økte blodverdier av laktat dehydrogenase	Vanlige	Mindre vanlige	Svært vanlige
Økning av leverenzymmer	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hepatitt	Vanlige	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gulsott	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer			

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- transplantasjon
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Akne	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Alopesi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Utslett	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hudhypertrofi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Artralgi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Muskelsvakhet	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Økte blodverdier av kreatinin	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Økte blodverdier av urea	Mindre vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hematuri	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Asteni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Frysninger	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Ødem	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Brokk	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Sykdomsfølelse	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smerte	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Feber	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Akutt inflammatorisk syndrom assosiert med <i>de novo</i> purinsyntesehemmere	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter

Pasienter som får immunosuppressive regimer som innebærer en kombinasjon av legemidler, inkludert mykofenolatmofetil, har en høyere risiko for å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.4). Tre-årig sikkerhetsdata i nyre- og hjertetransplanterte pasienter viste ingen uventede endringer i forekomsten av kreft, sammenlignet med 1-årsdata. Levertransplanterte pasienter ble fulgt i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

Infeksjoner

Alle pasienter behandlet med immunosuppressiva, har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan ha dødelig utfall), inkludert de som er forårsaket av opportunister og latent virus reaktivering. Risikoen øker med total immunosuppressiv dose (se pkt. 4.4). De alvorligste infeksjonene var sepsis, peritonitt, meningitt, endokarditt, tuberkulose og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier med nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter som ble behandlet med mykofenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) som del av immunosuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %. Tilfeller av BK-virusrelatert nefropati og tilfeller av JC-virusrelatert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har blitt rapportert i pasienter behandlet med immunosuppressiva, inkludert mykofenolatmofetil.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Cytopenier, inkludert leukopeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni, er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil, som kan føre til eller medvirke til infeksjoner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er blitt rapportert, og derfor anbefales regelmessig monitorering av pasienter som tar mykofenolatmofetil (se pkt. 4.4). Det har vært rapportert aplastisk anemi og beinmargssvikt i pasienter behandlet med mykofenolatmofetil, og noen av dem har vært

fatale. Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofil morfologi, inkludert ervervet Pelger-Huëts anomali har vært observert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil. Disse forandringene er ikke assosiert med svekket nøytrofil funksjon. Disse forandringene kan tyde på ett 'left shift' i modningen av nøytrofiler, i hematologiske prøver kan dette bli mistolket som tegn på infeksjon hos immunsupprimerte pasienter som hos dem som får mykofenolatmofetil.

Gastrointestinale sykdommer

De alvorligste gastrointestinale sykdommene var sårdannelser og blødninger, som er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil. Vanlig rapportert under de pivotale kliniske studiene var munn-, øsofagus-, ventrikkel-, duodenal og intestinalsår, ofte komplisert av blødninger, i tillegg til hematemese, melena og hemoragiske former for gastritt og kolitt. Imidlertid var de vanligste gastrointestinale sykdommene diaré, kvalme og oppkast. I endoskopiske undersøkelser av pasienter med mykofenolatmofetil-relatert diaré er det oppdaget isolerte tilfeller av intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem og anafylaktisk reaksjon, har vært rapportert.

Graviditet, barseltid og perinatale forhold

Det har blitt rapportert tilfeller av spontanabort hos pasienter eksponert for mykofenolatmofetil, spesielt under første trimester, se pkt. 4.6.

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive midler, se pkt. 4.6.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det har blitt rapportert om isolerte tilfeller av interstitiell lungesykdom og pulmonær fibrose hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive midler. Noen av disse tilfellene har vært fatale. Det er også rapportert om tilfeller av bronkiektasi hos barn og voksne.

Sykdommer i immunsystemet

Hypogammaglobulinemi er rapportert hos pasienter som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ødem, inkludert perifert ødem og ansikts- og scrotumødem, var svært vanlig rapportert under de pivotale studiene. Muskel- og skjelettsmerter som myalgi og nakke- og ryggmerter var også svært vanlig rapportert.

«*De novo* purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome» (akutt inflammatorisk syndrom assosiert med *de novo* purinsyntesehemmere) har blitt beskrevet etter markedsføring som en paradoksalt proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre. Tilstanden er preget av feber, artralgi, artritt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske biomarkører. Litteraturreporter viste rask forbedring etter seponering av legemidlet.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

I en klinisk studie med 92 pediatriske pasienter i alderen 2 til 18 år som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig, var hyppighet og type bivirkninger generelt sett tilsvarende det som ble observert hos voksne som fikk 1 g mykofenolatmofetil to ganger daglig. Følgende behandlingsrelaterte bivirkninger forekom likevel hyppigere hos den pediatriske gruppen, spesielt for barn under 6 år, sammenlignet med voksne: diaré, sepsis, leukopeni, anemi og infeksjon.

Eldre

Eldre pasienter (≥ 65 år) kan generelt ha en høyere risiko for å få bivirkninger på grunn av immunsuppresjon. Eldre pasienter som behandles med mykofenolatmofetil som del av et kombinert immunsuppressivt regime, kan ha en høyere risiko for å utvikle visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom) og evt. gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenliknet med yngre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdosering med mykofenolatmofetil er mottatt i forbindelse med kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Ingen bivirkninger ble rapportert i mange av disse tilfellene. I de tilfellene med overdosering der bivirkninger ble rapportert, faller hendelsene innenfor legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det forventes at en overdosering av mykofenolatmofetil muligens kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og øke mottakeligheten for infeksjoner og benmargssuppresjon (se pkt. 4.4). Hvis nøytropeni utvikles, bør dosering med Myclausen avbrytes eller reduseres (se pkt. 4.4). Det forventes ikke at hemodialyse fjerner klinisk signifikante mengder med MPA eller MPAG. Legemidler som øker utskillelsen av gallesyre, som f.eks. kolestyramin, kan fjerne MPA ved å redusere den enterohepatiske resirkulasjonen av legemidlet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, ATC-kode L04A A06

Virkningsmekanisme

Mykofenolatmofetil er 2 - morfolinetylesteren av mykofenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel inhibitor av IMPDH, og MPA inhiberer derfor *de novo* syntesen av guanosinnukleotid uten å inkorporeres i DNA. Fordi proliferasjonen av T- og B-lymfocytter er avhengig av *de novo* syntesen av puriner, mens andre cellyper kan utnytte alternative syntesveier, har mykofenolsyre sterkere cytostatisk effekt på lymfocytter enn på andre celler.

I tillegg til hemming av IMPDH og den resulterende deprivasjonen av lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrollpunkter som er ansvarlige for metabolsk programmering av lymfocytter. Det har blitt vist ved bruk av humane CD4+ T-celler at MPA skifter transkripsjonelle aktiviteter i lymfocytter fra en proliferativ tilstand til katabolske prosesser som er relevante for metabolisme og overlevelse, noe som fører til en anergisk tilstand av T-celler, hvorved cellene ikke reagerer på deres spesifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon, gjennomgår mykofenolatmofetil en hurtig og omfattende absorpsjon og fullstendig presystemisk metabolisme til den aktive metabolitten MPA. Som det har vist seg ved suppresjon av akutt avstøting etter nyretransplantasjon, korrelerer den immunsuppressive aktiviteten med konsentrasjonen av MPA. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oralt mykofenolatmofetil, basert på AUC for MPA, er 94 % i forhold til i.v. mykofenolatmofetil. Mat hadde ingen effekt på omfanget av absorpsjonen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil når administrert i doser på 1,5 g to ganger daglig

til nyretransplanterte pasienter. C_{max} av MPA ble imidlertid redusert med 40 % ved samtidig matinntak. Mykofenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma etter oral administrasjon. Ved klinisk relevante konsentrasjoner er MPA 97 % bundet til plasmaalbumin.

Distribusjon

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, kan sekundære økninger i plasmakonsentrasjon av MPA vanligvis observeres ved ca. 6-12 timer etter dosen. En reduksjon i AUC for MPA på ca. 40 % er assosiert med samtidig administrering av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), noe som indikerer at det er enterohepatisk resirkulasjon.

Ved klinisk relevante konsentrasjoner var 97 % av MPA bundet til plasmaalbumin.

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig ved glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt fenolglukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* blir MPAG konvertert tilbake til fritt MPA via enterohepatisk resirkulering. Et mindre acylglukuronid (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktiv og antas å være ansvarlig for noen av bivirkningene til mykofenolatmofetil (diaré, leukopeni).

I den tidlige fasen etter transplantasjon (< 40 dager), hadde nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter gjennomsnittlig MPA AUC ca. 30 % lavere og C_{max} ca. 40 % lavere enn i perioden 3 – 6 måneder etter transplantasjon.

Eliminasjon

En ubetydelig mengde legemiddel skilles ut som MPA (< 1 % av dosen) i urinen. Oralt administrert radiomerket mykofenolatmofetil resulterer i komplett gjenfinning av den administrerte dosen, der 93 % av dosen blir gjenfunnet i urinen og 6 % gjenopprettet i feces. Mesteparten (ca. 87 %) av den administrerte dosen skilles ut i urinen som MPAG.

Ved kliniske konsentrasjoner fjernes ikke MPA og MPAG med hemodialyse. Ved høye MPAG-plasmakonsentrasjoner (> 100 mikrog/ml), fjernes imidlertid små mengder med MPAG.

Gallesyrekompleksdannere, slik som kolestyramin, reduserer AUC for MPA ved å interferere med det enterohepatiske kretsløpet til MPA (se pkt. 4.9).

Farmakokinetikken til MPA avhenger av flere transportører. Organisk aniontransportørpolypeptider (OATPs) og «multidrug resistance-associated protein 2» (MRP2) er involvert i farmakokinetikken til MPA. Isoformer av OATP, MRP2 og brystkreftresistensprotein («breast cancer resistance protein», BCRP) er transportører som er assosiert med gallesekresjon av glukoronider. «Multidrug resistance-associated protein 1» (MRP1) er også istand til å transportere MPA, men dens bidrag ser ut til å være begrenset til absorpsjonsprosessen. I nyrene kan MPA og dens metabolitter potensielt interagere med renale organiske aniontransportører.

Enterohepatisk resirkulering forstyrrer nøyaktig bestemmelse av MPAs disposisjonsparametere; bare tilsynelatende verdier kan angis. Hos friske frivillige og pasienter med autoimmun sykdom ble det observert omtrentlige clearance-verdier på henholdsvis 10,6 l/t og 8,27 l/t og halveringstid på 17 timer. Hos transplantasjonspasienter var gjennomsnittlige clearance-verdier høyere (område 11,9-34,9 l/t) og gjennomsnittlige halveringstidsverdier kortere (5-11 timer) med liten forskjell mellom nyre-, lever- eller hjertetransplanterte pasienter. Hos de enkelte pasientene varierer disse eliminasjonsparametrene basert på type behandling med andre immunsuppressive midler, tid etter transplantasjon, plasmakonsentrasjon av albumin og nyrefunksjon. Disse faktorene forklarer hvorfor redusert eksponering sees når mykofenolatmofetil administreres samtidig med cyklosporin (se pkt. 4.5) og hvorfor plasmakonsentrasjoner har en tendens til å øke over tid sammenlignet med det som observeres umiddelbart etter transplantasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie (6 individer per gruppe), var gjennomsnittlig MPA AUC observert hos individer med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²)

28-75 % høyere i forhold til gjennomsnittet som ble observert i normalt friske pasienter eller pasienter med lettere nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig MPAG AUC ved en enkeltdose var 3-6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn i pasienter med lettere nedsatt nyrefunksjon eller normalt friske individer, noe som samsvarer med den kjente eliminasjonen av MPAG i nyre. Multiple doser av mykofenolatmofetil til pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke studert. Ingen data er tilgjengelige for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon

Hos pasienter med forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon, var gjennomsnittlig MPA AUC_{0-12t} sammenlignbart med det som var observert etter transplantasjonen hos pasienter uten forsinket organfunksjon. Gjennomsnittlig plasma MPAG AUC_{0-12t} var 2-3 ganger høyere enn hos pasienter uten forsinket organfunksjon etter transplantasjonen. Det kan være en forbigående økning i plasmakonsentrasjonen og den frie fraksjonen av MPA hos pasienter med forsinket organfunksjon. Det synes ikke å være nødvendig å justere dosen med Myclausen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos frivillige med alkoholisk levercirrhose, var hepatiske MPA-glukuronideringsprosesser relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekter av hepatisk sykdom på disse prosessene avhenger sannsynligvis av den bestemte sykdommen. Hepatisk sykdom med hovedsakelig biliær skade, slik som primær biliær cirrhose, kan ha en annen effekt.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametre ble evaluert hos 49 pediatrike nyretransplanterte pasienter (alder 2 - 18 år) som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig. Denne dosen oppnådde MPA AUC-verdier tilsvarende de som var sett i voksne nyretransplanterte pasienter som fikk mykofenolatmofetil i en dose på 1 g to ganger daglig i den tidlige og sene fasen etter transplantasjonen. MPA AUC-verdier på tvers av aldersgrupper var tilsvarende i den tidlige og sene fasen etter transplantasjonen.

Eldre

Det er ikke funnet endring av farmakokinetikken til mykofenolmofetil og dens metabolitter hos eldre pasienter (≥65 år) sammenliknet med yngre transplantasjonspasienter.

Pasienter som bruker orale antikonsepsjonsmidler

En studie av samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (1 g to ganger daglig) og kombinert p-pille som inneholdt etinyløstradiol (0,02 mg til 0,04 mg) og levonorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg til 0,10 mg) gjennomført hos 18 kvinner som ikke hadde hatt transplantasjon (som ikke tok andre immunsuppressive midler) over 3 etterfølgende menstruasjonssykluser viste ingen klinisk relevant innvirkning fra mykofenolatmofetil på p-pillens hemming av eggøsning. Serumnivåene til LH, FSH og progesteron ble ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administrering av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I eksperimentelle modeller var ikke mykofenolatmofetil tumorogene. Den høyeste dosen testet innen karsinogenisitetstudier på dyr resulterte i ca. 2-3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) enn hos nyretransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag og 1,3-2 ganger systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) observert i hjertetransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro*-mus-lymfomtest og *in vivo*- -ikronukleustest med benmarg fra mus) viste et potensial for at mykofenolatmofetil kan forårsake kromosomavvik. Disse effektene kan relateres til den farmakodynamiske virkningen, dvs. hemming av nukleotidsyntese i sensitive celler. Andre *in vitro*-tester for deteksjon av genmutasjon viste ikke genotoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotter og kaniner, oppsto føtal resorpsjon og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkludert anoftalmi, agnati og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkludert kardiovaskulære og renale anomalier, f.eks. ektopiske hjerter og nyrer og diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternell toksisitet. Den systemiske eksponeringen ved disse nivåene er tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g per dag for nyretransplanterte pasienter og ca. 0,3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g per dag for hjertetransplanterte pasienter (se pkt. 4.6).

De hemotopoietiske og lymfoide systemene var de primære organene som ble påvirket i toksisitetsstudier utført med mykofenolatmofetil hos rotte, mus, hund og ape. Disse effektene forekom ved systemiske eksponeringsnivåer som tilsvarer eller er mindre enn den kliniske eksponeringen ved anbefalt dose på 2 g per dag for nyretransplanterte pasienter. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn den kliniske eksponeringen ved anbefalt dose. Gastrointestinale og renale effekter i samsvar med dehydrering, ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn klinisk eksponering). Den ikke-kliniske toksisitetsprofilen for mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i humane kliniske studier som nå gir sikkerhetsdata som er mer relevant for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Tablettens kjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K-30)
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 3000
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsforhold.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC-aluminium blisterpakninger som inneholder 10 filmdrasjerte tabletter.

Hver eske inneholder enten 50 eller 150 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/647/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 2010
Dato for siste fornyelse: 27. mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDDELETS NAVN

Myclausen 250 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Avlange, hvite kapsler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myclausen er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt transplantatavstøtning hos pasienter som får allogen nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes og vedlikeholdes av spesialister innen transplantasjon.

Dosering

Nyretransplantasjon

Voksne

Første dose bør gis oralt innen 72 timer etter transplantasjonen. Anbefalt dose er 1 g to ganger daglig (2 g/dag).

Pediatrik populasjon alder 2 til 18 år

Anbefalt dose av mykofenolatmofetil er 600 mg/m², gitt oralt to ganger daglig (maksimal dose 2 g daglig). Kapsler må kun forskrives til pasienter med kroppsoverflate på 1,25 m² eller mer. Pasienter med kroppsoverflate på 1,25 m² til 1,5 m² kan få mykofenolatmofetil kapsler 750 mg to ganger daglig (daglig dose 1,5 g). Pasienter med kroppsoverflate større enn 1,5 m² kan få mykofenolatmofetil kapsler 1 g to ganger daglig (daglig dose 2 g). Ettersom enkelte bivirkninger kan forekomme hyppigere i aldersgruppen 2-18 år (se pkt. 4.8) sammenlignet med voksne, kan midlertidig dosereduksjon eller behandlingsavbrudd være nødvendig, etter vurdering av relevante kliniske faktorer, inklusive hvor alvorlig reaksjonen er.

Pediatrik populasjon < 2 år

Det finnes begrensede data vedrørende sikkerhet og effekt hos barn under 2 år. Disse er utilstrekkelige for doseanbefalinger. Derfor anbefales ikke bruk i denne aldersgruppen.

Hjertetransplantasjon

Voksne

Første dose bør gis oralt innen 5 døgn etter hjertetransplantasjonen. Anbefalt dose er 1,5 g to ganger daglig (3 g/dag).

Pediatrik populasjon

Ingen data foreligger for pediatrike hjertetransplanterte pasienter.

Levertransplantasjon

Voksne

Intravenøs (i.v.) mykofenolatmofetil bør administreres de første 4 dagene etter levertransplantasjon, og oral Myclausen innledes så snart det kan tolereres. Anbefalt oral dose hos levertransplanterte pasienter er 1,5 g administrert to ganger daglig (3 g daglig dose).

Pediatrik populasjon

Ingen data foreligger for pediatrike levertransplanterte pasienter.

Spesielle populasjoner

Eldre

Anbefalt dose på 1 g administrert to ganger daglig for nyretransplanterte pasienter og 1,5 g to ganger daglig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter er egnet hos eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos nyretransplanterte pasienter med kronisk, alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²) etter perioden umiddelbart etter transplantasjonen, bør det unngås å gi doser større enn 1 g administrert to ganger daglig. Disse pasientene bør også observeres nøye. Dosen trenger ikke å bli justert hos pasienter som opplever forsinket nyrefunksjon etter inngrepet (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelige for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk, alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen for nyretransplanterte pasienter med alvorlig levercellevevssykdom. Ingen data foreligger for hjertetransplanterte pasienter med alvorlig levercellevevssykdom.

Behandling ved reaksjon

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten til mykofenolatmofetil. Avstøtning av nyretransplantat medfører ingen endringer i farmakokinetikken til MPA. Det er ikke nødvendig å redusere eller avbryte dosen av Myclausen. Det er ikke grunnlag for å justere dosen med Myclausen etter avstøtning av hjertetransplantat. Ingen farmakokinetiske data foreligger fra avstøtning av levertransplantat.

Pediatrik populasjon

Det foreligger ikke data vedrørende behandling av første eller refraktær avstøtningsreaksjon hos pediatrike transplantasjonspasienter.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

Da mykofenolatmofetil er vist å være teratogent hos rotter og kanin, bør kapslene ikke åpnes eller knuses. Dette for å unngå at kapselinnholdet inhaleres eller kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinner. Vask grundig med såpe og vann ved en eventuell kontakt og skyll øynene med rent vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Myclausen skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor Myclausen har vært observert (se pkt. 4.8).

- Myclausen skal ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektive prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).
- Behandling med Myclausen skal ikke innledes hos kvinner i fertil alder før resultatet fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk under graviditet (se pkt. 4.6).
- Myclausen skal ikke brukes under graviditet, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantatet (se pkt. 4.6).
- Myclausen skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Pasienter som får immunosuppressive regimer som involverer kombinasjoner av legemidler, inkludert Myclausen, risikerer å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være forbundet med intensiteten og varigheten av immunosuppresjon, fremfor bruken av et spesielt middel. Som generelt råd for å minimere risikoen for hudkreft, bør eksponering for sollys og UV-lys begrenses ved hjelp av beskyttende klær og bruk av solkrem med høy faktor.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunosuppressiva, inklusiv Myclausen, har økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoale), fatale infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner inkluderer latent viral reaktivering, som reaktivering av hepatitt B og hepatitt C og infeksjoner forårsaket av polyomavirus. (Blant de opportunistiske infeksjonene er BK-virusassosiert nefropati og JC-virusassosiert progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfeller av hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C har vært rapportert hos bærerpatienter behandlet med immunosuppressiver. Disse infeksjonene er ofte forbundet med høy grad av immunosuppresjon og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander som leger bør vurdere som differensialdiagnose hos immunosupprimerte pasienter med redusert nyrefunksjon eller neurologiske symptomer. Mykofenolsyre har en cytostatisk effekt på B- og T-lymfocytter og kan derfor øke alvorlighetsgraden av covid-19, og passende kliniske tiltak bør vurderes.

Det er rapportert om tilfeller av hypogammaglobulinemi i forbindelse med tilbakevendende infeksjoner hos pasienter som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunosuppressive legemidler. Bytte av mykofenolatmofetil til et alternativt immunosuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG-nivåene retunerte til normalverdi. Hos pasienter under behandling med mykofenolatmofetil som utvikler tilbakevendende infeksjoner, bør immunglobulinnivået i serum måles. I tilfeller med vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinemi bør egnede kliniske tiltak vurderes, tatt i betraktning den potente cytostatiske effekten av mykofenolat på T- og B-lymfocytter.

Det finnes publiserte tilfeller av bronkiektasi hos voksne og barn som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunosuppressive legemidler. Bytte av mykofenolatmofetil til et annet immunosuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i forbedring av respiratoriske symptomer. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinemi eller til en direkte effekt på lungene. Det finnes også isolerte rapporter om interstitiell lungesykdom og pulmonær fibrose, og noen av disse tilfellene var fatale (se pkt. 4.8). Det anbefales å utrede pasienter som utvikler vedvarende pulmonale symptomer, slik som hoste og dyspné.

Blod og immunsystemet

Pasienter som mottar Myclausen bør overvåkes for nøytropeni, som kan være forbundet med Myclausen, annen samtidig legemiddelbehandling, virusinfeksjoner eller kombinasjoner av disse faktorene. Pasienter som tar Myclausen bør få tatt fullstendig blodtelling hver uke den første måneden,

to ganger i måneden den andre og tredje måneden med behandling, deretter hver måned i hele det første året. Hvis nøytroponi utvikles (absolutt neutrofil tall $< 1,3 \times 10^3$ /mikrol), kan det være hensiktsmessig å avbryte eller avslutte bruk av Myclausen.

Tilfeller med erytroaplasi (PRCA) er rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil, kombinert med andre immunosuppressive legemidler. Mekanismen for PRCA fremkalt av mykofenolatmofetil, er ukjent. PRCA kan løses med dosereduksjon eller opphør av behandling med Myclausen. Endringer i behandlingen med Myclausen bør bare foretas under tilstrekkelig tilsyn av transplantatmottakere for å minimere risikoen for transplantatavstøtning (se pkt. 4.8).

Pasienter som behandles med Myclausen skal instrueres til umiddelbart å rapportere et hvert tegn på infeksjon, uventede blåmerker, blødning eller et hvert annet symptom på benmargssvikt.

Pasienter bør informeres om at vaksinasjoner kan være mindre effektive under behandling med Myclausen, og bruken av levende vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Vaksinasjon mot influensa kan være nyttig. Den som foreskriver dette bør rådføre seg med nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Siden mykofenolatmofetil er assosiert med økt forekomst av bivirkninger på fordøyelsessystemet, inkludert sjeldne tilfeller av sår dannelse i mage- og tarmkanal, blødning og perforering, bør Myclausen administreres med forsiktighet til pasienter med aktiv sykdom i fordøyelsessystemet.

Mykofenolatmofetil er en IMPDH-hemmer (inosin-monofosfat-dehydrogenase). Legemidlet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden arvelig mangel på hypoksantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller-syndrom.

Interaksjoner

Det bør utvises forsiktighet ved bytte fra kombinasjonsbehandling med regimer som inneholder immunosuppressive legemidler som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, f.eks. ciklosporin, til andre som ikke påvirker, f.eks. takrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan endre eksponeringen av MPA. Legemidler fra andre klasser som påvirker det enterohepatiske kretsløpet til MPA, f.eks. (kolestyramin, antibiotika) bør brukes med forsiktighet på grunn av deres potensiale til å redusere plasmanivået og effekten av Myclausen (se også pkt. 4.5). Terapeutisk legemiddelmonitorering av MPA kan være hensiktsmessig ved bytte av kombinasjonsbehandling (f.eks. fra ciklosporin til takrolimus, eller motsatt) eller for å sikre tilstrekkelig immunosuppresjon hos pasienter med høy immunologisk risiko (f.eks. risiko for avstøtning, behandling med antibiotika, oppstart eller seponering av et interagerende legemiddel).

Samtidig administrering av Myclausen og azatioprin anbefales ikke, fordi slik samtidig administrasjon ikke er undersøkt.

Risiko/nytte av mykofenolatmofetil kombinert med har ikke blitt fastslått (se også pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner

Sammenlignet med yngre kan eldre pasienter ha en høyere risiko for bivirkninger, slik som visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom), mulig gastrointestinal blødning og lungeødem (se pkt. 4.8).

Teratogene effekter

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen. Det har blitt rapportert om spontanaborter (frekvens 45 - 49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23 - 27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. Myclausen er derfor kontraindisert hos gravide kvinner, med mindre det ikke finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Fertile kvinnelige pasienter skal gjøres oppmerksomme på risikoene og følge anbefalingene gitt i pkt. 4.6 (f.eks. prevensjonsmetoder, graviditetstesting) før, under og etter behandling med Myclausen. Leger

skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon og nødvendigheten av å umiddelbart konsultere legen sin hvis det er en mulighet for graviditet.

Prevensjon (se pkt. 4.6)

På grunn av robust klinisk evidens som viser en høy risiko for abort og medfødte misdannelser når mykofenolatmofetil brukes under graviditet, må det tilstrebes å unngå graviditet under behandling. Fertile kvinner må derfor bruke minst én pålitelig form for prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med Myclausen-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon brukt samtidig anbefales for å minimere risikoen for prevensjonssvikt og utilsiktet graviditet.

For prevensjonsråd for menn, se pkt. 4.6.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe pasienter til å unngå å eksponere sitt ufødte barn for mykofenolat, og for å tilby ytterligere viktig sikkerhetsinformasjon, vil innehaveren av markedsføringstillatelsen tilby opplæringsmateriale til helsepersonell. Opplæringsmaterialet vil advare om teratogeniteten til mykofenolat og gi råd om prevensjon før behandlingsstart samt gi veiledning om nødvendigheten av graviditetstesting. En fullstendig gjennomgang av teratogen risiko og graviditetsforebyggende tiltak skal gis av behandlende lege til fertile kvinner, og til mannlige pasienter, dersom det er hensiktsmessig.

Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter skal ikke gi blod under behandling og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolat. Menn skal ikke donere sæd under behandling og i 90 dager etter seponering av mykofenolat.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir

Høyere plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir, sammenlignet med administrasjon av aciklovir alene. Endringene i farmakokinetikken til MPAG (fenolisk glukuronid av MPA) (MPAG økte med 8 %) var minimale, og anses ikke for å være klinisk signifikante. Da plasmakonsentrasjonen av MPAG økes ved nedsatt nyrefunksjon, i likhet med konsentrasjonen av aciklovir, finnes potensialet for at mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciklovir, vil konkurrere om tubulær utskillelse, og ytterligere økning i konsentrasjoner av begge stoffer kan dermed forekomme.

Antacida og protonpumpehemmere (PPI)

Redusert MPA-eksponering er observert når syrenøytraliserende midler, som magnesium og aluminiumhydroksider og protonpumpehemmere som lansoprazol og pantoprazol, ble gitt sammen med mykofenolatmofetil. Det er ikke sett signifikante forskjeller når man sammenligner grad av avstøtning av transplantat eller grad av transplantat-tap, mellom mykofenolatmofetil pasienter som tar PPIs vs mykofenolatmofetil pasienter som ikke tar PPIs. Disse dataene støtter ekstrapolering av dette funnet til alle antacida, fordi reduksjonen i eksponering når mykofenolatmofetil ble gitt samtidig med magnesium og aluminiumhydroksider er vesentlig mindre enn da mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med protonpumpehemmere.

Legemidler som påvirker enterohepatisk resirkulasjon (f.eks. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

På grunn av muligheten for redusert effekt av Myclausen, må det utvises forsiktighet med legemidler som hemmer enterohepatisk resirkulasjon.

Kolestyramin

Etter enkeltdose-administrasjon på 1,5 g mykofenolatmofetil til normalt friske personer behandlet på

forhånd med 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 4 dager, var det en reduksjon på 40 % i AUC for MPA (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon på grunn av potensialet for å gjøre Myclausen mindre effektiv.

Ciklosporin A

Farmakokinetikken til ciklosporin A (CsA) påvirkes ikke av mykofenolatmofetil. Hvis derimot samtidig behandling med CsA opphører, kan man forvente økning i AUC for MPA på ca. 30 %. CsA interferer med den enterohepatiske resirkuleringen av MPA, noe som resulterer i en redusert eksponering for MPA på 30 – 50 % hos nyretransplanterte pasienter behandlet med mykofenolatmofetil og CsA, sammenlignet med pasienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignbare doser mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4). Endringer i eksponering for MPA bør forventes hos pasienter som bytter fra CsA til immunsuppressiva som ikke interferer med det enterohepatiske kretsløpet til MPA.

Antibiotika som eliminerer β -glukuronidaseproduserende bakterier i tarmen (f.eks. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon og penicillinklasser av antibiotika) kan interferere med den enterohepatiske resirkuleringen av MPAG/MPA og dermed lede til redusert systemisk eksponering av MPA. Informasjon om følgende antibiotika er tilgjengelig:

Ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre

Reduksjon i pre-dose (trough) MPA-konsentrasjoner på ca. 50 % er rapportert hos nyretransplanterte pasienter i dagene rett etter oppstart med oral ciprofloksacin eller amoksisillin med klavulansyre. Denne effekten tenderte til å avta ved fortsatt bruk av antibiotika og opphørte få dager etter seponering av antibiotika. Da forandringen i predosenivå ikke eksakt kan beskrive forandringene i total MPA-eksponering, skal en doseendring for Myclausen normalt ikke være nødvendig når det ikke foreligger kliniske tegn på transplantatdysfunksjon. Pasientene skal likevel følges nøye opp klinisk under kombinasjonsbehandlingen og kort tid etter antibiotikabehandling.

Norfloksacin og metronidazol

Hos friske frivillige ble det ikke observert signifikante interaksjoner da mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med enten norfloksacin eller metronidazol. MPA-eksponeringen ble imidlertid redusert med tilnærmet 30 % når norfloksacin og metronidazol ble gitt samtidig etter en enkelt dose av mykofenolatmofetil.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Ingen effekt på biotilgjengeligheten av MPA er observert.

Legemidler som påvirker glukuronidering (f.eks. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av legemidler som påvirker glukuronideringen av MPA, kan endre eksponeringen av MPA. Forsiktighet bør derfor utvises når disse legemidlene gis samtidig med Myclausen.

Isavukonazol

Det ble observert en 35 % økning av MPA-eksponering ($AUC_{0-\infty}$) ved samtidig administrering med isavukonazol.

Telmisartan:

Samtidig administrasjon av telmisartan og mykofenolatmofetil resulterte i en reduksjon av MPA konsentrasjonen på ca. 30 %. Telmisartan endrer eliminasjonen av MPA ved å øke ekspresjonen av PPAR gamma (peroksisomproliferatoraktivert reseptor gamma), som igjen resulterer i en økt ekspresjon og aktivitet av uridindifosfat glukuronyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9). Det ble ikke observert kliniske konsekvenser av de farmakokinetiske legemiddelinteraksjonene ved sammenligning av hyppigheten av frastøtning av transplantat, tap av transplantat eller bivirkningsprofil hos pasienter som ble behandlet med mykofenolatmofetil med eller uten samtidig behandling med telmisartan.

Ganciklovir

Basert på resultatene av en enkeltdose-administrasjonsstudie av anbefalte doser oral mykofenolat og

i.v. ganciklovir og de kjente effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til mykofenolatmofetil (se pkt. 4.2) og ganciklovir, forventer man at samtidig administrasjon av disse midlene (som konkurrerer om mekanismer for renal tubulær sekresjon) vil resultere i økt konsentrasjon av MPAG og ganciklovir. Ingen betydelig endring i farmakokinetikken til MPA forventes og det er ikke nødvendig å justere dosen av Myclausen. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon der Myclausen og ganciklovir eller dets prodrugs, f.eks. valganciklovir administreres samtidig, bør man ta grundig hensyn til doseanbefalingene for ganciklovir og pasientene bør overvåkes nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i en klinisk relevant grad ved samtidig administrering av Myclausen (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos pasienter som også ikke tar ciklosporin, resulterte samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og rifampicin i redusert eksponering for MPA (AUC_{0-12h}) på 18 % til 70 %. Det anbefales å overvåke eksponeringsnivåer for MPA og justere Myclausen-doser deretter for å opprettholde klinisk effektivitet når rifampicin administreres samtidig.

Sevelamer

Reduksjon i C_{max} og AUC_{0-12} for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når mykofenolatmofetil ble gitt samtidig med sevelamer uten kliniske konsekvenser (dvs. avstøtning av transplantat). Det anbefales imidlertid å administrere Myclausen minst én time før eller tre timer etter inntak av sevelamer for å minimere effekten på absorpsjonen av MPA. Det foreligger ingen data om mykofenolatmofetil med andre fosfatbindere enn sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterte pasienter som begynte å ta mykofenolatmofetil og takrolimus, ble ikke AUC og C_{max} av MPA, den aktive metabolitten til mykofenolatmofetil, signifikant påvirket av samtidig administrasjonen av takrolimus. Derimot var det en økning på ca. 20 % i AUC for takrolimus når flere doser av mykofenolatmofetil (1,5 g to ganger daglig) ble administrert til levertransplanterte pasienter som tok takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter syntes imidlertid ikke takrolimuskonsentrasjonen å være endret av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponsen på andre vaksiner kan bli redusert (se også pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Potensielle interaksjoner

Ved samtidig administrasjon av probenecid og mykofenolatmofetil i aper økte plasma AUC av MPAG til det tredobbelte. Andre legemidler som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet som gjennomgår tubulær sekresjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Graviditet under behandling med mykofenolat må unngås. Kvinner i fertil alder må derfor bruke minst én form for pålitelig prevensjon (se pkt. 4.3) før oppstart med Myclausen-behandling, under behandling og i seks uker etter avsluttet behandling, med mindre avholdenhet er den valgte prevensjonsmetoden. To komplementære former for prevensjon anbefales brukt samtidig.

Graviditet

Myclausen er kontraindisert under graviditet med mindre det ikke finnes et egnet

behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantat. Behandlingen skal ikke startes opp uten at det foreligger en negativ graviditetstest som utelukker utilsiktet bruk ved graviditet.

Fertile kvinnelige pasienter må få informasjon om den økte risikoen for aborter og medfødte misdannelser ved oppstart av behandlingen, og må få veiledning om hvordan graviditet skal forebygges og planlegges.

Før oppstart av behandlingen med Myclausen må fertile kvinner ta to negative graviditetstester (serum eller urin) med sensitivitet på minst 25 mIU/ml for å utelukke utilsiktet eksponering av fosteret overfor mykofenolat. Det anbefales å ta en andre test 8 - 10 dager etter den første testen. For transplantater fra avdøde donorer, dersom det ikke er mulig å utføre to tester med 8 - 10 dagers mellomrom før oppstart av behandling (på grunn av tidspunkt for tilgjengeligheten av organ for transplantasjon), må en graviditetstest utføres umiddelbart før oppstart av behandling og ytterligere en test 8 - 10 dager senere. Graviditetstesting skal gjentas dersom det er klinisk nødvendig (f.eks. hvis et opphold i bruk av prevensjon er rapportert). Resultatene fra alle graviditetstestene skal diskuteres med pasienten. Pasientene skal instrueres om å kontakte legen umiddelbart dersom de blir gravide.

Mykofenolat er et kraftig humant teratogen som fører til økt risiko for spontanaborter og medfødte misdannelser dersom fosteret eksponeres under graviditeten:

- Spontanaborter har blitt rapportert hos 45 - 49 % av gravide kvinner eksponert for mykofenolatmofetil sammenlignet med en rapporteringsgrad mellom 12 - 33 % hos organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive legemidler enn mykofenolatmofetil.
- Basert på litteraturreporter har misdannelser oppstått hos 23 - 27 % av levendefødte barn til kvinner som har blitt eksponert for mykofenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 - 3 % av levendefødte i den totale populasjonen og hos omtrent 4 - 5 % av levendefødte til organtransplanterte pasienter behandlet med andre immunsuppressive enn mykofenolatmofetil).

Medfødte misdannelser, inkludert rapporter om multiple misdannelser, har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter som har blitt eksponert for Myclausen i kombinasjon med andre immunsuppressive under graviditet. Følgende misdannelser ble hyppigst rapportert:

- misdannelser i øret (f.eks. unormalt formet eller manglende ytre øre), øregangsatresi (mellomøre)
- misdannelser i ansiktet som leppespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme av øyehulene
- misdannelser i øyet (f.eks. kolobom)
- medfødt hjertesykdom som atriale og ventrikulære septumdefekter
- misdannelser av fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli)
- trakeoøsofagale misdannelser (f.eks spiserørsatresi)
- misdannelser i nervesystemet som spina bifida
- nyreabnormaliteter.

I tillegg har det blitt rapportert om isolerte tilfeller av følgende misdannelser:

- mikroftalmi
- medfødt plexus choroideus-papillom
- septum pellucidum agenesi
- olfaktorisk nerve agenesi.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Begrensede data viser at mykofenolsyre skilles ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av mykofenolsyre hos barn som dier, er Myclausen kontraindisert hos ammende kvinner (se pkt. 4.3).

Menn

Begrenset klinisk evidens som er tilgjengelig indikerer ikke noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort etter eksponering for mykofenolatmofetil hos faren.

MPA er et kraftig teratogen. Det er ikke kjent om MPA er til stede i sædvæske. Beregninger basert på data fra dyr viser at den største mengden MPA som mulig kan overføres til kvinnen er så lav at det er usannsynlig at det vil ha noen påvirkning. Mykofenolat har blitt vist å være gentoksisk i dyrestudier ved konsentrasjoner som kun med små marginer overskrider terapeutisk eksponering hos mennesker. En risiko for gentoksiske effekter på spermceller kan dermed ikke fullstendig utelukkes.

Følgende forsiktighetsregler anbefales derfor: seksuelt aktive mannlige pasienter eller deres kvinnelige partner anbefales å bruke pålitelig prevensjon under behandling av den mannlige pasienten og i minst 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil. Kvalifisert helsepersonell bør gjøre fertile mannlige pasienter oppmerksom på og diskutere risikoene ved å gjøre en kvinne gravid.

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hadde ingen effekt på fruktbarheten hos hannrotter ved orale doser opptil 20 mg/kg/dag. Systemisk eksponering ved denne dosen representerer 2-3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter og 1,3-2 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag hos pasienter med hjertetransplantasjon. I en fertilitets- og reproduksjonsstudie hos hannrotter ga orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (som anoftalmi, agnati og hydrocephalus) hos førstegenerasjonsavkom i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved denne dosen var ca. 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag hos nyretransplanterte pasienter, og ca. 0,3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag for hjertetransplanterte pasienter. Ingen effekter på fertiliteten eller reproduksjonsparametere ble observert hos hannrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mykofenolatmofetil har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Mykofenolatmofetil kan forårsake somnolens, forvirring, svimmelhet, tremor eller hypotensjon, og pasientene anbefales derfor å utvise forsiktighet ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Diaré (opptil 52,6 %), leukopeni (opptil 45,8 %), bakteriell infeksjon (opptil 39,9 %) og oppkast (opptil 39,1 %) var blant de vanligste og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av mykofenolatmofetil i kombinasjon med ciklosporin og kortkosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra de kliniske studiene og fra erfaring etter markedsføring er oppført i tabell 1, i henhold til MedDRA organklassesystem, sammen med frekvensene. Frekvenskategoriene for bivirkningene er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Frekvensene for nyre-, hjerte- og levertransplantasjonspasientene presenteres hver for seg fordi det ble observert store forskjeller i frekvensen av visse bivirkninger mellom de forskjellige transplantasjonsindikasjonene.

Tabell 1: Bivirkninger

Bivirkninger (MedDRA) organklassesystem	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- transplantasjon
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Bakterielle infeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Soppinfeksjoner	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksjoner med protozoer	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Virusinfeksjoner	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			
Godartet neoplasi i hud	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Neoplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hudkreft	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytroplasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Benmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Panycytopeni	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Pseudolymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Trombocytopeni	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Acidose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperkolesterolemi	Svært vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hyperglykemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperkalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hyperlipidemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Hypokalsemi	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hypokalemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypomagnesemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypofosfatemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Hyperurikemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Urinsyregikt	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Vektreduksjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Psykiatriske lidelser			
Forvirringstilstand	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Depresjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Søvnløshet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Agitasjon	Mindre vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Angst	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Unormal tenkning	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Nevrologiske sykdommer			
Svimmelhet	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hodepine	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypertoni	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Parestesi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Somnolens	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- transplantasjon
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Tremor	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kramper	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smaksforstyrrelse	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Hjertesykdommer			
Takykardi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Karsykdommer			
Hypertensjon	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hypotensjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lymfocele	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Venøs trombose	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Vasodilatasjon	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Hoste	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspné	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Interstitiell lungesykdom	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Pleuraeffusjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Lungefibrose	Svært sjeldne	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer			
Abdominal distensjon	Vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Abdominal smerte	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Kolitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Nedsatt appetitt	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Dyspepsi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Øsofagitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Raping	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Flatulens	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gastritt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinal blødning	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gastrointestinalt sår	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Gingival hyperplasi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Tarmslyng	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Sårdannelser i munn	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Kvalme	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pankreatitt	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Stomatitt	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Oppkast	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet			
Hypersensitivitet	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hypogammaglobulinemi	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Økte blodverdier av alkalisk fosfatase	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Økte blodverdier av laktat dehydrogenase	Vanlige	Mindre vanlige	Svært vanlige
Økning av leverenzymmer	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hepatitt	Vanlige	Svært vanlige	Mindre vanlige
Hyperbilirubinemi	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Gulsott	Mindre vanlige	Vanlige	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer			

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- transplantasjon
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Akne	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Alopesi	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Utslett	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hudhypertrofi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Artralgi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Muskelsvakhet	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier			
Økte blodverdier av kreatinin	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Økte blodverdier av urea	Mindre vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Hematuri	Svært vanlige	Vanlige	Vanlige
Nedsatt nyrefunksjon	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Asteni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Frysninger	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Ødem	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Brokk	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Sykdomsfølelse	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Smerte	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Feber	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Akutt inflammatorisk syndrom assosiert med <i>de novo</i> purinsyntesehemmere	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter

Pasienter som får immunosuppressive regimer som innebærer en kombinasjon av legemidler, inkludert mykofenolatmofetil, har en høyere risiko for å utvikle lymfomer og andre kreftformer, spesielt i huden (se pkt. 4.4). Tre-årig sikkerhetsdata i nyre- og hjertetransplanterte pasienter viste ingen uventede endringer i forekomsten av kreft, sammenlignet med 1-årsdata. Levertransplanterte pasienter ble fulgt i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

Infeksjoner

Alle pasienter behandlet med immunosuppressiva, har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan ha dødelig utfall), inkludert de som er forårsaket av opportunister og latent virus reaktivering. Risikoen øker med total immunosuppressiv dose (se pkt. 4.4). De alvorligste infeksjonene var sepsis, peritonitt, meningitt, endokarditt, tuberkulose og atypiske mykobakterielle infeksjoner. I kontrollerte kliniske studier med nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter som ble behandlet med mykofenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) som del av immunosuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %. Tilfeller av BK-virusrelatert nefropati og tilfeller av JC-virusrelatert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har blitt rapportert i pasienter behandlet med immunosuppressiva, inkludert mykofenolatmofetil.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Cytopenier, inkludert leukopeni, anemi, trombocytopeni og pancytopeni, er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil, som kan føre til eller medvirke til infeksjoner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er blitt rapportert, og derfor anbefales regelmessig monitorering av pasienter som tar mykofenolatmofetil (se pkt. 4.4). Det har vært rapportert aplastisk anemi og beinmargssvikt i pasienter behandlet med mykofenolatmofetil, og noen av dem har vært

fatale. Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil (se pkt. 4.4).

Isolerte tilfeller av unormal nøytrofil morfologi, inkludert ervervet Pelger-Huëts anomali har vært observert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil. Disse forandringene er ikke assosiert med svekket nøytrofil funksjon. Disse forandringene kan tyde på ett 'left shift' i modningen av nøytrofiler, i hematologiske prøver kan dette bli mistolket som tegn på infeksjon hos immunsupprimerte pasienter som hos dem som får mykofenolatmofetil.

Gastrointestinale sykdommer

De alvorligste gastrointestinale sykdommene var sårdannelser og blødninger, som er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil. Vanlig rapportert under de pivotale kliniske studiene var munn-, øsofagus-, ventrikkel-, duodenal og intestinalsår, ofte komplisert av blødninger, i tillegg til hematemese, melena og hemoragiske former for gastritt og kolitt. Imidlertid var de vanligste gastrointestinale sykdommene diaré, kvalme og oppkast. I endoskopiske undersøkelser av pasienter med mykofenolatmofetil-relatert diaré er det oppdaget isolerte tilfeller av intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert angionevrotisk ødem og anafylaktisk reaksjon, har vært rapportert.

Graviditet, barseltid og perinatale forhold

Det har blitt rapportert tilfeller av spontanabort hos pasienter eksponert for mykofenolatmofetil, spesielt under første trimester, se pkt. 4.6.

Medfødte misdannelser

Medfødte misdannelser har blitt observert etter markedsføring hos barn til pasienter eksponert for mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive midler, se pkt. 4.6.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det har blitt rapportert om isolerte tilfeller av interstitiell lungesykdom og pulmonær fibrose hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive midler. Noen av disse tilfellene har vært fatale. Det er også rapportert om tilfeller av bronkiektasi hos barn og voksne.

Sykdommer i immunsystemet

Hypogammaglobulinemi er rapportert hos pasienter som får mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Ødem, inkludert perifert ødem og ansikts- og scrotumødem, var svært vanlig rapportert under de pivotale studiene. Muskel- og skjelettsmerter som myalgi og nakke- og ryggsmarter var også svært vanlig rapportert.

«*De novo* purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome» (akutt inflammatorisk syndrom assosiert med *de novo* purinsyntesehemmere) har blitt beskrevet etter markedsføring som en paradoksal proinflammatorisk reaksjon assosiert med mykofenolatmofetil og mykofenolsyre. Tilstanden er preget av feber, artralgi, artritt, muskelsmerter og forhøyede inflammatoriske biomarkører. Litteraturreporter viste rask forbedring etter seponering av legemidlet.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

I en klinisk studie med 92 pediatriske pasienter i alderen 2 til 18 år som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig, var hyppighet og type bivirkninger generelt sett tilsvarende det som ble observert hos voksne som fikk 1 g mykofenolatmofetil to ganger daglig. Følgende behandlingsrelaterte bivirkninger forekom likevel hyppigere hos den pediatriske gruppen, spesielt for barn under 6 år, sammenlignet med voksne: diaré, sepsis, leukopeni, anemi og infeksjon.

Eldre

Eldre pasienter (≥ 65 år) kan generelt ha en høyere risiko for å få bivirkninger på grunn av immunsuppresjon. Eldre pasienter som behandles med mykofenolatmofetil som del av et kombinert immunsuppressivt regime, kan ha en høyere risiko for å utvikle visse infeksjoner (inkludert cytomegalovirus vevsinvasiv sykdom) og evt. gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenliknet med yngre pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Rapporter om overdosering med mykofenolatmofetil er mottatt i forbindelse med kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Ingen bivirkninger ble rapportert i mange av disse tilfellene. I de tilfellene med overdosering der bivirkninger ble rapportert, faller hendelsene innenfor legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det forventes at en overdosering av mykofenolatmofetil muligens kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og øke mottakeligheten for infeksjoner og benmargssuppresjon (se pkt. 4.4). Hvis nøytropeni utvikles, bør dosering med Myclausen avbrytes eller reduseres (se pkt. 4.4). Det forventes ikke at hemodialyse fjerner klinisk signifikante mengder med MPA eller MPAG. Legemidler som øker utskillelsen av gallesyre, som f.eks. kolestyramin, kan fjerne MPA ved å redusere den enterohepatiske resirkulasjonen av legemidlet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressiver, ATC-kode L04A A06

Virkningsmekanisme

Mykofenolatmofetil er 2-morfolinetylesteren av mykofenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-konkurrerende og reversibel inhibitor av IMPDH, og MPA inhiberer derfor *de novo* syntesen av guanosinnukleotid uten å inkorporeres i DNA. Fordi proliferasjonen av T- og B-lymfocytter er avhengig av *de novo* syntesen av puriner, mens andre cellyper kan utnytte alternative syntesveier, har mykofenolsyre sterkere cytostatisk effekt på lymfocytter enn på andre celler.

I tillegg til hemming av IMPDH og den resulterende deprivasjonen av lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrollpunkter som er ansvarlige for metabolsk programmering av lymfocytter. Det har blitt vist, ved bruk av humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transkripsjonelle aktiviteter i lymfocytter fra en proliferativ tilstand til katabolske prosesser som er relevante for metabolisme og overlevelse som fører til en anergisk tilstand av T-celler, hvorved cellene ikke reagerer på deres spesifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon, gjennomgår mykofenolatmofetil en hurtig og omfattende absorpsjon og fullstendig presystemisk metabolisme til den aktive metabolitten MPA. Som det har vist seg ved suppresjon av akutt avstøting etter nyretransplantasjon, korrelerer den immunsuppressive aktiviteten med konsentrasjonen av MPA. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oralt mykofenolatmofetil, basert på AUC for MPA, er 94 % i forhold til i.v. mykofenolatmofetil. Mat hadde ingen effekt på omfanget av absorpsjonen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil når administrert i doser på 1,5 g to ganger daglig

til nyretransplanterte pasienter. C_{\max} av MPA ble imidlertid redusert med 40 % ved samtidig matinntak. Mykofenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma etter oral administrasjon. Ved klinisk relevante konsentrasjoner er MPA 97 % bundet til plasmaalbumin.

Distribusjon

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, kan sekundære økninger i plasmakonsentrasjon av MPA vanligvis observeres ved ca. 6-12 timer etter dosen. En reduksjon i AUC for MPA på ca. 40 % er assosiert med samtidig administrering av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), noe som indikerer at det er enterohepatisk resirkulasjon.

Ved klinisk relevante konsentrasjoner var 97 % av MPA bundet til plasma-albumin.

I den tidlige fasen etter transplantasjon (< 40 dager), hadde nyre-, hjerte- og levertransplanterte pasienter gjennomsnittlig MPA AUC ca. 30 % lavere og C_{\max} ca. 40 % lavere enn i perioden 3 – 6 måneder etter transplantasjon.

Biotransformasjon

MPA metaboliseres hovedsakelig ved glukuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt fenolglukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* blir MPAG konvertert tilbake til fritt MPA via enterohepatisk resirkulering. Et mindre acylglukuronid (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktiv og antas å være ansvarlig for noen av bivirkningene til mykofenolatmofetil (diaré, leukopeni).

Eliminasjon

En ubetydelig mengde legemiddel skilles ut som MPA (< 1 % av dosen) i urinen. Oralt administrert radiomerket mykofenolatmofetil resulterer i komplett gjenfinning av den administrerte dosen, der 93 % av dosen blir gjenfunnet i urinen og 6 % gjenopprettet i feces. Mesteparten (ca. 87 %) av den administrerte dosen skilles ut i urinen som MPAG.

Ved kliniske konsentrasjoner fjernes ikke MPA og MPAG med hemodialyse. Ved høye MPAG-plasmakonsentrasjoner (> 100 mikrog/ml), fjernes imidlertid små mengder med MPAG.

Gallesyrekompleksdannere, slik som kolestyramin, reduserer AUC for MPA ved å interferere med det enterohepatiske kretsløpet til MPA (se pkt. 4.9).

Farmakokinetikken til MPA avhenger av flere transportører. Organisk aniontransportørpolypeptider (OATPs) og «multidrug resistance-associated protein 2» (MRP2) er involvert i farmakokinetikken til MPA. Isoformer av OATP, MRP2 og brystkreftresistensprotein («breast cancer resistance protein», BCRP) er transportører som er assosiert med gallesekresjon av glukoronider. «Multidrug resistance-associated protein 1» (MRP1) er også istand til å transportere MPA, men dens bidrag ser ut til å være begrenset til absorpsjonsprosessen. I nyrene kan MPA og dens metabolitter potensielt interagere med renale organiske aniontransportører.

Enterohepatisk resirkulering forstyrrer nøyaktig bestemmelse av MPAs disposisjonsparametere; bare tilsynelatende verdier kan angis. Hos friske frivillige og pasienter med autoimmun sykdom ble det observert omtrentlige clearance-verdier på henholdsvis 10,6 l/t og 8,27 l/t og halveringstid på 17 timer. Hos transplantasjonspasienter var gjennomsnittlige clearance-verdier høyere (område 11,9-34,9 l/t) og gjennomsnittlige halveringstidsverdier kortere (5-11 timer) med liten forskjell mellom nyre-, lever- eller hjertetransplanterte pasienter. Hos de enkelte pasientene varierer disse eliminasjonsparametrene basert på type behandling med andre immunsuppressive midler, tid etter transplantasjon, plasmakonsentrasjon av albumin og nyrefunksjon. Disse faktorene forklarer hvorfor redusert eksponering sees når mykofenolatmofetil administreres samtidig med cyklosporin (se pkt. 4.5) og hvorfor plasmakonsentrasjoner har en tendens til å øke over tid sammenlignet med det som observeres umiddelbart etter transplantasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en enkeltdosestudie (6 individer per gruppe), var gjennomsnittlig MPA AUC observert hos individer med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml•min⁻¹•1,73 m²)

28-75 % høyere i forhold til gjennomsnittet som ble observert i normalt friske pasienter eller pasienter med lettere nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig MPAG AUC ved en enkeltdose var 3-6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, enn i pasienter med lettere nedsatt nyrefunksjon eller normalt friske individer, noe som samsvarer med den kjente eliminasjonen av MPAG i nyre. Multiple doser av mykofenolatmofetil til pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke studert. Ingen data er tilgjengelige for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon

Hos pasienter med forsinket renal organfunksjon etter transplantasjon, var gjennomsnittlig MPA AUC_{0-12t} sammenlignbart med det som var observert etter transplantasjonen hos pasienter uten forsinket organfunksjon. Gjennomsnittlig plasma MPAG AUC_{0-12t} var 2-3 ganger høyere enn hos pasienter uten forsinket organfunksjon etter transplantasjonen. Det kan være en forbigående økning i plasmakonsentrasjonen og den frie fraksjonen av MPA hos pasienter med forsinket organfunksjon. Det synes ikke å være nødvendig å justere dosen med Myclausen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos frivillige med alkoholisk levercirrhose, var hepatiske MPA-glukuronideringsprosesser relativt upåvirket av parenkymatøs leversykdom. Effekten av hepatisk sykdom på disse prosessene avhenger antakeligvis av den enkelte sykdom. Hepatisk sykdom med hovedsakelig biliær skade, slik som primær biliær cirrhose, kan imidlertid ha en annen effekt.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametre ble evaluert hos 49 pediatrike nyretransplanterte pasienter (alder 2 til 18 år) som fikk 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig. Denne dosen oppnådde MPA AUC-verdier tilsvarende de som var sett i voksne nyretransplanterte pasienter som fikk mykofenolatmofetil i en dose på 1 g to ganger daglig i den tidlige og sene fasen etter transplantasjonen. MPA AUC-verdier på tvers av aldersgrupper var tilsvarende i den tidlige og sene fasen etter transplantasjonen.

Eldre

Det er ikke funnet endring av farmakokinetikken til mykofenolmofetil og dens metabolitter hos eldre pasienter (≥65 år) sammenliknet med yngre transplantasjonspasienter.

Pasienter som bruker orale antikonsepsjonsmidler

En studie av samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil (1 g to ganger daglig) og kombinert p-pille som inneholdt etinyløstradiol (0,02 mg til 0,04 mg) og levonorgestrel (0,05 mg til 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg til 0,10 mg) gjennomført hos 18 kvinner som ikke hadde hatt transplantasjon (som ikke tok andre immunsuppressive midler) over 3 etterfølgende menstruasjonssykluser viste ingen klinisk relevant innvirkning fra mykofenolatmofetil på p-pillens hemming av eggøsning. Serumnivåene til LH, FSH og progesteron ble ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken for orale antikonsepsjonsmidler var ikke påvirket i en klinisk relevant grad ved samtidig administrering av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I eksperimentelle modeller var ikke mykofenolatmofetil tumorogene. Den høyeste dosen testet innen karsinogenisitetstudier på dyr resulterte i ca. 2-3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) enn hos nyretransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 2 g/dag og 1,3-2 ganger systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) observert i hjertetransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro*-muslymfomtest og *in vivo*- mikronukleus test med benmarg fra mus) viste et potensial for at mykofenolatmofetil kan forårsake kromosomavvik. Disse effektene kan relateres til den farmakodynamiske virkningen, dvs. hemming av nukleotidsyntese i sensitive celler. Andre *in vitro*-tester for deteksjon av genmutasjon viste ikke genotoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotter og kaniner, oppsto føtal resorpsjon og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkludert anoftalmi, agnati og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkludert kardiovaskulære og renale anomalier, f.eks. ektopiske hjerter og nyrer og diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternell toksisitet. Den systemiske eksponeringen ved disse nivåene er tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 2 g per dag for nyretransplanterte pasienter og ca. 0,3 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt klinisk dose på 3 g per dag for hjertetransplanterte pasienter se pkt. 4.6).

De hemotopoietiske og lymfoide systemene var de primære organene som ble påvirket i toksisitetsstudier utført med mykofenolatmofetil hos rotte, mus, hund og ape. Disse effektene forekom ved systemiske eksponeringsnivåer som tilsvarer eller er mindre enn den kliniske eksponeringen ved anbefalt dose på 2 g per dag for nyretransplanterte pasienter. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn den kliniske eksponeringen ved anbefalt dose. Gastrointestinale og renale effekter i samsvar med dehydrering, ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn klinisk eksponering). Den ikke-kliniske toksisitetsprofilen for mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i humane kliniske studier som nå gir sikkerhetsdata som er mer relevant for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE EGENSKAPER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Stivelse, pregelatinisert (mais)

Krysskarmellosenatrium

Povidon (K-30)

Magnesiumstearat

Kapselskjell

Gelatin

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC-aluminium blisterpakninger inneholder 10 harde kapsler.

Hver eske inneholder enten 100 eller 300 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelsene vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/647/003-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. oktober 2010
Dato for siste fornyelse: 27. mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig(e) for batch release

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innhaver av markedsføringstillatelsen må i samarbeid med nasjonale myndigheter bestemme seg for innhold og format på opplæringsprogrammet og et oppfølgende spørreskjema om graviditet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsformer og andre aspekter ved programmet.

Opplæringsprogrammet skal sikre at helsepersonell og pasienter er klar over teratogenisiteten og mutageniteten, behovet for graviditetstester før oppstart av behandlingen med Myclausen, kravene til prevensjon for mannlige og kvinnelige pasienter og hva man skal gjøre i tilfelle graviditet under behandling med Myclausen.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter som forventes å forskrive, utlevere eller bruke Myclausen i hvert medlemsland hvor Myclausen er markedsført, er utstyrt med følgende opplæringsmateriell:

- opplæringsmateriell for leger
- informasjonspakke for pasienter

Opplæringsmaterialet til helsepersonell skal inneholde:

- preparatomtalen
- veiledning for helsepersonell

Informasjonspakken til pasienter skal inneholde:

- pakningsvedlegget
- veiledning for pasienter

Opplæringsmaterialet skal implementeres innen fire måneder etter at denne prosedyren er avsluttet, og det skal inneholde følgende hovedelementer:

Det skal tilbys separate veiledninger for helsepersonell og pasienter. For pasienter skal teksten være hensiktsmessig oppdelt for menn og kvinner. Følgende områder bør dekkes av disse veiledningene:

- En innledning i hver veiledning vil informere leseren at hensikten med veiledningen er å formidle at eksponering av fosteret må unngås, og hvordan redusere risikoen for fødselsdefekter og spontanabort assosiert med mykofenolatmofetil. Det vil bli forklart at selv om denne veiledningen er svært viktig gir den ikke fullstendig informasjon om mykofenolatmofetil og at preparatomtalen (helsepersonell) og pakningsvedlegget (pasienter) som følger med legemidlet også må leses nøye.
- Bakgrunnsinformasjon om teratogenisitet og mutagenitet assosiert med mykofenolatmofetil hos mennesker. Dette avsnittet vil gi viktig bakgrunnsinformasjon om teratogenisitet og mutagenitet av mykofenolatmofetil. Det vil gi detaljert informasjon om karakteren og omfanget av risikoen, i samsvar med informasjonen i preparatomtalen. Informasjonen som gis i dette avsnittet vil legge til rette for en riktig forståelse av risikoen, og forklare rasjonalet for de graviditetsforebyggende tiltakene. Veiledningene skal også nevne at pasienter ikke skal gi dette legemidlet til en annen person.
- Rådgivning av pasienter: Dette avsnittet vil understreke viktigheten av en grundig, informativ og løpende dialog mellom pasient og helsepersonell om graviditesrisikoer forbundet med mykofenolatmofetil og relevante risikoreduserende tiltak, inkludert alternative behandlingsvalg, hvis aktuelt. Behovet for å planlegge en graviditet vil bli fremhevet.
- Nødvendigheten av å unngå eksponering av fosteret: Kravene til prevensjon for pasienter i fertil alder før, under og etter behandling med mykofenolatmofetil. Kravene til prevensjon for seksuelt aktive mannlige pasienter (inkludert steriliserte menn) og kvinnelige pasienter i fertil alder, vil bli forklart. Behovet for prevensjon før, under og etter behandling med mykofenolatmofetil, inkludert detaljer om varighet av tiden som prevensjonen må benyttes etter seponering, vil bli tydelig beskrevet.

I tillegg skal teksten relatert til kvinner forklare kravene til graviditetstesten før og under behandling med mykofenolatmofetil, inkludert anbefalingen om to negative graviditetstester før oppstart med behandlingen og viktigheten av når disse testene skal utføres. Behovet for påfølgende graviditetstester under behandlingen vil også bli forklart.

- Anbefaling om at pasienter ikke skal gi blod under behandlingen og i minst 6 uker etter seponering av mykofenolatmofetil. Videre skal menn ikke doner sæd under behandlingen eller i 90 dager etter seponering av mykofenolatmofetil.
- Anbefaling om tiltak dersom graviditet forekommer eller er mistenkt under eller kort tid etter behandling med mykofenolatmofetil. Pasientene vil bli informert om at de ikke skal slutte å ta mykofenolatmofetil, men kontakte legen sin umiddelbart. Det vil bli forklart at hvilke tiltak som er riktig å gjøre vil bli basert på en individuell nytte-risiko vurdering, og avgjort i hvert enkelt tilfelle gjennom en diskusjon mellom behandlende lege og pasienten.

I tillegg skal et oppfølgende spørreskjema om graviditet utarbeides med nasjonale myndigheter og implementeres innen fire måneder etter at denne prosedyren er avsluttet. Dette skal inkludere detaljer om eksponering under graviditet, inkludert tidspunkt og dose, varighet av behandling, bruk av andre legemidler og kjente teratogene risikofaktorer før og under graviditet, samt alle detaljer om medfødte misdannelser.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myclausen 500 mg filmdrasjerte tabletter
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Myclausen filmdrasjerte tabletter bør behandles med varsomhet.
Tablettene skal ikke brytes eller knuses.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/647/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Myclausen 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myclausen 500 mg filmdrasjerte tablett
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

150 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Myclausen filmdrasjerte tablett bør behandles med varsomhet.
Tablettene skal ikke brytes eller knuses.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Passauer Pharma GmbH,
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/647/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Myclausen 500 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myclausen 500 mg filmdrasjerte tabletter
mykofenolatmofetil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Passauer Pharma GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myclausen 250 mg harde kapsler
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 harde kapsler
300 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Myclausen kapsler må behandles med forsiktighet.
Kapslene må ikke åpnes eller knuses slik at pulveret kan innåndes eller komme i kontakt med huden.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/647/003 (100 harde kapsler)
EU/1/10/647/004 (300 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Myclausen 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myclausen 250 mg harde kapsler
mykofenolatmofetil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Passauer Pharma GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Myclausen 500 mg filmdrasjerte tabletter mykofenolatmofetil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakte lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Myclausen er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Myclausen
3. Hvordan du bruker Myclausen
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Myclausen
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Myclausen er, og hva det brukes mot

Myclausen inneholder mykofenolatmofetil.

- Dette tilhører en gruppe medisiner som kalles "immunsuppressive legemidler".

Myclausen brukes for å hindre avstøtning av transplantert organ.

- En nyre, hjerte eller lever.

Myclausen bør brukes sammen med andre legemidler:

- ciklosporin og kortikosteroider

2. Hva du må vite før du bruker Myclausen

ADVARSEL

Mykofenolat forårsaker medfødte misdannelser og spontanabort. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din.

Legen din vil snakke med deg og gi deg skriftlig informasjon, spesielt om effekten av mykofenolat hos ufødte barn. Les informasjonen nøye og følg instruksjonene.

Dersom du ikke fullt ut forstår disse instruksjonene, vennligst be legen din om å forklare det på nytt før du tar mykofenolat. Se også avsnittet om «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Graviditet og amming» for mer informasjon.

Bruk ikke Myclausen

- dersom du er allergisk overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er en kvinne som kan bli gravid og du ikke har fremlagt en negativ graviditetstest før din første resept, ettersom mykofenolat kan forårsake medfødte misdannelser og spontanabort,
- dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror at du kan være gravid,
- dersom du ikke bruker sikker prevensjon (se «Graviditet, prevensjon og amming»),
- dersom du ammer

Ikke ta denne medisinen dersom noe av det over gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med legen eller apoteket før du tar Myclausen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din umiddelbart før du bruker Myclausen:

- dersom du er eldre enn 65 åretersom du kan ha en økt risiko for å utvikle bivirkninger som visse virusinfeksjoner, gastrointestinal blødning og lungeødem sammenlignet med yngre pasienter
- dersom du har tegn på infeksjon slik som feber eller sår hals
- dersom du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- dersom du noen gang har hatt et problem med fordøyelsessystemet ditt slik som magesår
- dersom du planlegger å bli gravid, eller hvis du eller partneren din blir gravid, mens du bruker Myclausen.
- dersom du har en arvelig enzymmangel som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom

Snakk med legen din øyeblikkelig før du starter behandling med Myclausen dersom noe av det over gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Virkingen av sollys

Myclausen hemmer kroppens forsvar. Som et resultat er det en økt risiko for å utvikle hudkreft.

Begrens tiden du utsetter deg for sollys og UV-stråler ved:

- å bruke beskyttende klær som også dekker hodet, nakken, armer og ben
- å bruke solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år. På grunn av begrensede data på sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen, kan ingen dosering anbefales.

Andre legemidler og Myclausen

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert naturlegemidler. Dette er fordi Myclausen kan påvirke hvordan andre medisiner virker. Andre medisiner kan også påvirke hvordan Myclausen virker.

Før du starter å ta Myclausen, fortell legen din eller apoteket hvis du tar noen av de følgende medisinene:

- azatioprin eller andre medisiner som demper immunsystemet (gitt etter transplantasjoner)
- kolestyramin (brukes mot høyt kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum som brukes til å forebygge og behandle infeksjoner som tuberkulose (TB))
- syrenøytraliserende midler, eller protonpumpehemmere (brukes mot magesyreproblemer som fordøyelsvansker)
- fosfatbindende legemidler (brukes til pasienter med kronisk nyresvikt for å redusere mengden fosfat som absorberes i blodet)
- antibiotika (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
- isavukonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- telmisartan (brukes til å behandle høyt blodtrykk)

Vaksiner

Hvis du trenger vaksiner (en levende vaksine) mens du brukes Myclausen, snakk med legen din eller apoteket først. Legen din vil i så fall gi råd om hvilke vaksiner du kan få.

Du må ikke gi blod under behandling med Myclausen og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn må ikke donere sæd under behandling med Myclausen og i minst 90 dager etter avsluttet behandling.

Inntak av Myclausen sammen med mat og drikke

Inntak av mat og drikke har ingen effekt på behandlingen din med Myclausen.

Prevensjon hos kvinner som bruker Myclausen

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke en effektiv prevensjonsmetode under behandling med Myclausen. Dette inkluderer:

- Før du starter å ta Myclausen,
- Under hele behandlingstiden med Myclausen,
- I 6 uker etter at du har sluttet å ta Myclausen.

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg. Dette er avhengig av din individuelle situasjon. Det anbefales to typer prevensjon siden dette vil redusere risikoen for utilsiktet graviditet. **Kontakt legen din umiddelbart dersom du tror at prevensjonen din ikke virker eller dersom du har glemt å ta en p-pille.**

Du kan ikke bli gravid, hvis noe av følgende betingelser gjelder for deg:

- du har passert overgangsalderen, f.eks. minst 50 år gammel og din siste menstruasjon var for mer enn et år siden (hvis menstruasjonen din stoppet fordi du ble behandlet for kreft, er det fortsatt en mulighet for at du kan bli gravid),
- dine eggledere og begge eggstokkene er fjernet (bilateral salpingo - ooforektomi),
- din livmor har blitt fjernet ved operasjon (hysterektomi),
- dine eggstokker virker ikke lenger (prematurovariesvikt), som har blitt fastslått av en spesialist i gynekologi,
- du ble født med en av følgende sjeldne tilstander som gjør graviditet vanskelig: XY - genotypen, Turners syndrom eller uterus agenese (unormal utvikling av livmoren)
- du er et barn eller en ungdom som ikke har fått menstruasjon ennå.

Prevensjon hos menn som bruker Myclausen

Tilgjengelig informasjon tyder ikke på noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort hvis faren bruker mykofenolat. Risikoen kan imidlertid ikke utelukkes fullstendig. Som en forsiktighetsregel anbefales det at du eller din kvinnelige partner bruker pålitelig prevensjon under behandlingen og i 90 dager etter at du har sluttet med Myclausen.

Hvis du planlegger å få barn, snakk med legen din om de mulige risikoene og alternative behandlinger.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil snakke med deg om risikoene i tilfelle graviditet og alternativene for deg for å unngå avstøtning av ditt transplanterte organ dersom:

- Du planlegger å bli gravid.
- Du har hoppet over eller tror du har hoppet over en menstruasjon. Du har unormale blødninger eller mistenker at du kan være gravid.
- Du har sex uten å bruke sikker prevensjon.

Dersom du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, må du informere legen din umiddelbart. Fortsett å ta medisinen din inntil du har fått snakket med legen.

Graviditet

Mykofenolat gir svært høy risiko for spontanabort (50%) og alvorlige misdannelser hos fosteret (23-27%). Melding av misdannelser inkluderer unormal utvikling av ører, øyne, ansikt (leppe-, ganespalte), fingre, hjerte, spiserøret (røret som forbinder halsen med magesekken), nyrer og nervesystemet (f.eks. spina bifida hvor skjelettet i ryggraden ikke er normalt utviklet). En eller flere av disse kan forekomme hos ditt ufødte barn.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din. Legen din kan be om mer enn én test for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen.

Amming

Ikke bruk Myclausen dersom du ammer. Dette er fordi små mengder av medisinen kan passere over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

Myclausen har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Snakk med lege eller sykepleier dersom du føler deg søvnig, nummen eller forvirret, og ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.

Myclausen inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Myclausen

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Mengden legemiddel du skal ta avhenger av hvilken transplantasjon du har gjennomført. Den vanligste doseringen er vist under. Behandlingen vil fortsette så lenge du trenger å forhindre frastøtning av ditt transplanterte organ.

Nyretransplantasjon

Voksne

- Første dose gis innen 3 døgn etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 4 tabletter (2 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om kvelden.

Barn(alder 2 til 18 år)

- Dosen vil variere avhengig av barnets størrelse.
- Din lege vil bestemme passende dose basert på ditt barns høyde og vekt (kroppsoverflate beregnet som kvadratmeter eller "m²"). Anbefalt dose er 600 mg/m² to ganger daglig.

Hjertetransplantasjon

Voksne

- Første dose gis innen 5 døgn etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 6 tabletter (3 g av medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om kvelden.

Barn

- Det finnes ingen informasjon om bruk av Myclausen hos barn med et hjertetransplantat.

Levertransplantasjon

Voksne

- Første dose gis minst 4 dager etter transplantasjonen, når du er i stand til å svelge tabletter.
- Den daglige dosen er 6 tabletter (3 g av legemidlet), fordelt på to separate doser.
- Ta 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om kvelden.

Barn

- Det finnes ingen informasjon om bruk av Myclausen hos barn med et levertransplantat.

Hvordan du bruker Myclausen

- Svelg tablettene hele med et glass vann.
- Ikke del eller knus dem.

Dersom du tar for mye av Myclausen

Kontakt straks lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye Myclausen, eller hvis noen andre ved et uhell har fått i seg Myclausen. Ta med deg medisinpakningen.

Dersom du har glemt å ta Myclausen

Hvis du glemmer å ta Myclausen, skal du ta medisinen så snart du husker det. Deretter fortsetter du å ta Myclausen til de vanlige tidene. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Myclausen

Du må ikke slutte å ta Myclausen uten samråd med lege. Hvis du stopper behandlingen, kan risikoen øke for avstøtning av det transplanterte organet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk hjelp:

- Du har tegn på infeksjon som feber eller sår hals
- du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- du har utslett, hovent ansikt, lepper, tunge eller hals, med vanskeligheter for å puste – du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon på medisinen (som anafylaksi, angioødem).

Vanlige problemer

De vanligste bivirkningene er diaré, lavere antall hvite eller røde blodceller, infeksjoner og oppkast. Legen din vil ta regelmessige blodprøver for å sjekke eventuelle endringer i

- antall blodceller eller tegn på infeksjoner.

Barn kan være mer utsatt for å få bivirkninger. Dette inkluderer diaré, infeksjoner, lavere antall hvite og lavere antall røde blodlegemer.

Bekjempe infeksjoner

Myclausen hemmer kroppens immunforsvar. Dette trengs slik at kroppen din ikke skal avstøte transplantatet. Som et resultat er kroppen din ikke så god som normalt til å bekjempe infeksjoner. Dette betyr at du kan få flere infeksjoner enn det du vanligvis ville fått. Dette inkluderer infeksjoner i hjernen, hud, munn, mage og tarm, lunger og urinveier.

Lymfe- og hudkreft

Som for andre medisiner som demper immunforsvaret (immunsuppressive), kan noen svært få pasienter som tar Myclausen utvikle kreft, særlig i lymfevevet eller i huden.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger som påvirker kroppen i sin helhet. Dette inkluderer alvorlige allergiske reaksjoner (som anafylaksi, angioødem), feber, tretthetsfølelse, søvnmønstre, smerter (i magen, bryst, muskler eller ledd), hodepine, influensaliknende symptomer og hevelser.

Andre bivirkninger kan være:

Hudproblemer som:

- kviser, forkjølelsessår, helvetesild, fortykning av huden, hårtap, utslett, kløe.

Problemer i urinveier som:

- blod i urinen.

Problemer i fordøyelsessystemet og munn som:

- opphovning av tannkjøttet og munnsår
- betennelse i bukspyttkjertel, tykktarm eller magen
- sykdommer i mage-tarmkanalen, inkludert blødning
- leversykdommer

- diaré, forstoppelse, kvalme, fordøyelsesbesvær, nedsatt appetitt, luft i magen.

Problemer i nervesystemet som:

- følelse av svimmelhet, døsighet eller nummenhet
- skjelvinger, muskelrykninger, kramper
- følelse av angst, depresjon, endringer i tanker eller sinnsstemning.

Problemer med hjerte og blodomløp som:

- endret blodtrykk, økt hjerterytme og utvidelse av blodårene.

Problemer med lungene som:

- lungebetennelse, bronkitt
- kortpustethet, hoste som kan skyldes bronkiektasier (en tilstand der luftveiene i lungene er unormalt utvidet) eller lungefibrose (arrdannelse i lungene). Snakk med legen din hvis du utvikler en vedvarende hoste eller åndenød
 - væskeopphopning i lungene eller i brysthulen
- bihuleproblemer.

Andre problemer som:

- vekttap, gikt, høyt blodsukker, blødning, blåmerker.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Myclausen

Oppbevar denne medisinen utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne medisinen etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsforhold.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Myclausen inneholder

Virkestoffet er mykofenolatmofetil.

Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil

Andre innholdsstoffer er:

Tablettens kjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose, povidon (K-30), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat

Tablettedrasjering:

Polyvinylalkohol (delvis hydrolysert), titandioksid (E 171), makrogol 3000, talkum

Hvordan Myclausen ser ut og innholdet i pakningen

Hvite, runde, filmdrasjerte tabletter.

Myclausen 500 mg filmdrasjerte tabletter leveres i PVC-aluminium blisterpakninger som inneholder 10 tabletter.

Hver eske inneholder enten 50 eller 150 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Tyskland

Tilvirker

Passauer Pharma GmbH

Eiderstedter Weg 3

14129 Berlin

Tyskland

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaver av markedsføringstillatelse.

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland/Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

България

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

Danmark

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Malta

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

Deutschland

Aristo Pharma GmbH,

Deutschland

Tel: +49 3071094-4200

Nederland

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland

Tel: +49(0)3074460-11

Eesti

Passauer Pharma GmbH,

Saksamaa

Tel: +49(0)3074460-11

Norge

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Myclausen 250 mg kapsler, harde mykofenolatmofetil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakte lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Myclausen er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Myclausen
3. Hvordan du bruker Myclausen
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Myclausen
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Myclausen er, og hva det brukes mot

Myclausen inneholder mykofenolatmofetil.

- Dette tilhører en gruppe medisiner som kalles "immunsuppressive legemidler".

Myclausen brukes for å hindre avstøtning av transplantert organ.

- En nyre, hjerte eller lever.

Myclausen bør brukes sammen med andre legemidler:

- ciklosporin og kortikosteroider

2. Hva du må vite før du bruker Myclausen

ADVARSEL

Mykofenolat forårsaker medfødte misdannelser og spontanabort. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din.

Legen din vil snakke med deg og gi deg skriftlig informasjon, spesielt om effekten av mykofenolat hos ufødte barn. Les informasjonen nøye og følg instruksjonene. Dersom du ikke fullt ut forstår disse instruksjonene, vennligst be legen din om å forklare det på nytt før du tar mykofenolat. Se også avsnittet om «Advarsler og forsiktighetsregler» og «Graviditet og amming» for mer informasjon.

Bruk ikke Myclausen

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er en kvinne som kan bli gravid og du ikke har fremlagt en negativ graviditetstest før din første resept, ettersom mykofenolat kan forårsake medfødte misdannelser og spontanabort.
- dersom du er gravid, planlegger å bli gravid eller tror at du kan være gravid
- dersom du ikke bruker sikker prevensjon (se «Graviditet, prevensjon og amming»).
- dersom du ammer

Ikke ta denne medisinen dersom noe av det over gjelder deg. Hvis du er usikker, snakk med legen eller apoteket før du tar Myclausen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med legen din umiddelbart før du bruker Myclausen:

- dersom du er eldre enn 65 år ettersom du kan ha en økt risiko for å utvikle bivirkninger som visse virusinfeksjoner, gastrointestinal blødning og lungeødem sammenlignet med yngre pasienter
- dersom du har tegn på infeksjon slik som feber eller sår hals
- dersom du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- dersom du noen gang har hatt et problem med fordøyelsessystemet ditt slik som magesår
- dersom du planlegger å bli gravid, eller hvis du eller partneren din blir gravid, mens du bruker Myclausen.
- dersom du har en arvelig enzymmangel som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom

Snakk med legen din øyeblikkelig før du starter behandling med Myclausen dersom noe av det over gjelder deg (eller hvis du er usikker).

Virkningen av sollys

Myclausen hemmer kroppens forsvar. Som et resultat er det en økt risiko for å utvikle hudkreft.

Begrens tiden du utsetter deg for sollys og UV-stråler ved:

- å bruke beskyttende klær som også dekker hodet, nakken, armer og ben
- å bruke solkrem med høy beskyttelsesfaktor

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år. På grunn av begrensede data på sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen, kan ingen dosering anbefales.

Andre legemidler og Myclausen

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, inkludert naturlegemidler. Dette er fordi Myclausen kan påvirke hvordan andre medisiner virker. Andre medisiner kan også påvirke hvordan Myclausen virker.

Før du starter å ta Myclausen, fortell legen din eller apoteket hvis du tar noen av de følgende medisinene:

- azatioprin eller andre medisiner som demper immunsystemet (gitt etter transplantasjoner)
- kolestyramin (brukes mot høyt kolesterol)
- rifampicin (et antibiotikum som brukes til å forebygge og behandle infeksjoner som tuberkulose (TB))
- syrenøytraliserende midler, eller protonpumpehemmere (brukes mot magesyreproblemer som fordøyelsesvansker)
- fosfatbindende legemidler (brukes til pasienter med kronisk nyresvikt for å redusere mengden fosfat som absorberes i blodet)
- antibiotika (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
- isavukonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- telmisartan (brukes til å behandle høyt blodtrykk)

Vaksiner

Hvis du trenger vaksiner (en levende vaksine) mens du brukes Myclausen, snakk med legen din eller apoteket først. Legen din vil i så fall gi råd om hvilke vaksiner du kan få.

Du må ikke gi blod under behandling med Myclausen og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn må ikke donere sæd under behandling med Myclausen og i minst 90 dager etter avsluttet behandling.

Inntak av Myclausen sammen med mat og drikke

Inntak av mat og drikke har ingen effekt på behandlingen din med Myclausen.

Prevensjon hos kvinner som bruker Myclausen

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke en effektiv prevensjonsmetode under

behandling med Myclausen. Dette inkluderer:

- Før du starter å ta Myclausen
- Under hele behandlingstiden med Myclausen
- I 6 uker etter at du har sluttet å ta Myclausen.

Snakk med legen din om hvilken prevensjonsmetode som passer best for deg. Dette er avhengig av din individuelle situasjon. Det anbefales to typer prevensjon siden dette vil redusere risikoen for utilsiktet graviditet. **Kontakt legen din umiddelbart dersom du tror at prevensjonen din ikke virker eller dersom du har glemt å ta en p-pille.**

Du kan ikke bli gravid hvis noen av følgende betingelser gjelder for deg:

- du har passert overgnagsalderen, f.eks. minst 50 år gammel og din siste menstruasjon var for mer enn ett år siden (hvis menstruasjonen din stoppet fordi du ble behandlet for kreft, er det fortsatt en mulighet for at du kan bli gravid)
- dine eggledere og begge eggstokkene er fjernet (bilateral salpingo - ooforektomi)
- din livmor har blitt fjernet ved operasjon (hysterektomi)
- dine eggstokker virker ikke lenger (prematurovariesvikt), som har blitt fastslått av en spesialist i gynekologi
- du ble født med en av følgende sjeldne tilstander som gjør graviditet vanskelig: XY - genotypen, Turners syndrom eller uterus agenese (unormal utvikling av livmoren)
- du er et barn eller en ungdom som ikke har fått menstruasjon ennå.

Prevensjon hos menn som bruker Myclausen

Tilgjengelig informasjon tyder ikke på noen økt risiko for misdannelser eller spontanabort hvis faren bruker mykofenolat. Risikoen kan imidlertid ikke utelukkes fullstendig. Som en forsiktighetsregel anbefales det at du eller din kvinnelige partner bruker pålitelig prevensjon under behandlingen og i 90 dager etter at du har sluttet med Myclausen.

Hvis du planlegger å få barn, snakk med legen din om de mulige risikoene og alternative behandlinger.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil snakke med deg om risikoene i tilfelle graviditet og alternativene for deg for å unngå avstøtning av ditt transplanterte organ dersom:

- Du planlegger å bli gravid.
- Du har hoppet over eller tror du har hoppet over en menstruasjon. Du har unormale blødninger eller mistenker at du kan være gravid.
- Du har sex uten å bruke sikker prevensjon.

Dersom du blir gravid under behandlingen med mykofenolat, må du informere legen din umiddelbart. Fortsett å ta medisinen din til du har fått snakket med legen.

Graviditet

Mykofenolat gir svært høy risiko for spontanabort (50%) og alvorlige misdannelser hos fosteret (23-27%). Melding av misdannelser inkluderer unormal utvikling av ører, øyne, ansikt (leppe- ganespalte), fingre, hjerte, spiserøret (røret som forbinder halsen med magen), nyrer og nervesystemet (f.eks. spina bifida, hvor skjelettet i ryggraden ikke er normalt utviklet). En eller flere av disse kan forekomme hos ditt ufødte barn.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid må du fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen, og du må følge prevensjonsrådene fra legen din. Legen din kan be om mer enn én test for å være sikker på at du ikke er gravid før du starter behandlingen.

Amming

Ikke bruk Myclausen dersom du ammer. Dette er fordi små mengder av medisinen kan passere over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

Myclausen har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke verktøy eller maskiner. Snakk med lege eller sykepleier dersom du føler deg søvnig, nummen eller forvirret, og ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner før du føler deg bedre.

Myclausen inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Myclausen

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dosering

Mengden legemiddel du skal ta avhenger av hvilken transplantasjon du har gjennomført. Den vanligste doseringen er vist under. Behandlingen vil fortsette så lenge du trenger å forhindre frastøtning av ditt transplanterte organ.

Nyretransplantasjon

Voksne

- Første dose gis innen 3 døgn etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 8 kapsler (2 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om kvelden.

Barn

- Dosen vil variere avhengig av barnets størrelse
- Din lege vil bestemme passende dose basert på ditt barns høyde og vekt (kroppsoverflate beregnet som kvadratmeter "m²"). Anbefalt dose er 600 mg/m² to ganger daglig.

Hjertetransplantasjon

Voksne

- Første dose gis innen 5 døgn etter transplantasjonen.
- Den daglige dosen er 12 kapsler (3 g medisin), fordelt på to separate doser.
- Ta 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om kvelden.

Barn

- Det finnes ingen informasjon om bruk av Myclausen hos barn med et hjertetransplantat.

Levertransplantasjon

Voksne

- Første dose gis minst 4 dager etter transplantasjonen, når du er i stand til å svelge kapsler.
- Den daglige dosen er 12 kapsler (3 g av legemidlet), fordelt på to separate doser
- Ta 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om kvelden.

Barn

- Det finnes ingen informasjon om bruk av Myclausen hos barn med et levertransplantat.

Hvordan du bruker Myclausen

- Kapslene svelges hele med et glass vann.
- Kapslene skal ikke åpnes eller knuses.
- Ikke ta kapsler som er ødelagt.

Unngå at pulver fra en ødelagt kapsel kommer i kontakt med øyne eller munn.

- Hvis dette skjer, skyll grundig med rikelig rent vann.

Unngå at pulver fra en ødelagt kapsel kommer i kontakt med huden.

- Hvis dette skjer, vask grundig med såpe og vann.

Dersom du tar for mye av Myclausen

Kontakt straks lege eller sykehus hvis du har fått i deg for mye Myclausen, eller hvis noen andre ved et uhell har fått i seg Myclausen. Ta med deg medisinpakningen.

Dersom du har glemt å ta Myclausen

Hvis du glemmer å ta Myclausen, skal du ta medisinen så snart du husker det. Deretter fortsetter du å ta Myclausen til de vanlige tidene. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Myclausen

Du må ikke slutte å ta Myclausen uten samråd med lege. Hvis du stopper behandlingen, kan risikoen øke for avstøtning av det transplanterte organet.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene – du kan trenge øyeblikkelig medisinsk hjelp:

- Du har tegn på infeksjon som feber eller sår hals
- du har noen uvanlige blåmerker eller blødning
- du har utslett, hovent ansikt, lepper, tunge eller hals, med vanskeligheter for å puste – du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon på medisinen (som anafylaksi, angioødem).

Vanlige problemer

De vanligste bivirkningene er diaré, lavere antall hvite eller røde blodceller, infeksjoner og oppkast. Lege din vil ta regelmessige blodprøver for å sjekke eventuelle endringer i

- antall blodceller eller tegn på infeksjoner

Barn kan være mer utsatt for å få bivirkninger. Dette inkluderer diaré, infeksjoner, lavere antall hvite og lavere antall røde blodlegemer.

Bekjempe infeksjoner

Myclausen hemmer kroppens immunforsvar. Dette trengs slik at kroppen din ikke skal avstøte transplantatet. Som et resultat er kroppen din ikke så god som normalt til å bekjempe infeksjoner. Dette betyr at du kan få flere infeksjoner enn det du vanligvis ville fått. Dette inkluderer infeksjoner i hjernen, hud, munn, mage og tarm, lunger og urinveier.

Lymfe- og hudkreft

Som for andre medisiner som demper immunforsvaret (immunsuppressive legemidler), kan noen svært få pasienter som tar Myclausen utvikle kreft i lymfevevet eller i huden.

Generelle bivirkninger

Du kan få generelle bivirkninger som påvirker kroppen i sin helhet. Dette inkluderer alvorlige allergiske reaksjoner (som anafylaksi, angioødem), feber, tretthetsfølelse, søvnvansker, smerter (i magen, bryst, muskler eller ledd), hodepine, influensaliknende symptomer og hevelser.

Andre bivirkninger kan være:

Hudproblemer som:

- kviser, forkjølelsessår, helvetesild, fortykning av huden, hårtap, utslett, kløe.

Problemer i urinveier som:

- blod i urinen.

Problemer i fordøyelsessystemet og munn som:

- opphovning av tannkjøttet og munnsår
- betennelse i bukspyttkjertel, tykktarm eller magen
- sykdommer i mage-tarmkanalen, inkludert blødning
- leversykdommer
- diaré, forstoppelse, kvalme, fordøyelsesbesvær, nedsatt appetitt, luft i magen.

Problemer i nervesystemet som:

- følelse av svimmelhet, døsighet eller nummenhet
- skjelvinger, muskelrykninger, kramper
- følelse av angst, depresjon, endringer i tanker eller sinnsstemning.

Problemer med hjerte og blodomløp som:

- endret blodtrykk, økt hjerterytme og utvidelse av blodårene.

Problemer med lungene som:

- lungebetennelse, bronkitt
- kortpustethet, hoste som kan skyldes bronkiektasier (en tilstand der luftveiene i lungene er unormalt utvidet) eller lungefibrose (arrdannelse i lungene). Snakk med legen din hvis du utvikler en vedvarende hoste eller åndenød
 - væskeoppbygning i lungene eller i brysthulen.
- bihuleproblemer

Andre problemer som:

- vekttap, gikt, høyt blodsukker, blødning, blåmerker

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Myclausen

Oppbevar denne medisinen utilgjengelig for barn.

Bruk ikke denne medisinen etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter henholdsvis Utløpsdato og EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hva Myclausen inneholder

Virkestoffet er mykofenolatmofetil. Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold:

Pregelatinisert stivelse (mais), krysskarmellosenatrium, povidon (K-30), magnesiumstearat

Kapselskall:

Gelatin, titandioksid (E 171)

Hvordan Myclausen ser ut og innholdet i pakningen

Hvite avlange kapsler.

Myclausen 250 mg kapsler leveres i PVC-aluminium blisterpakninger som inneholder 10 kapsler. Hver eske inneholder enten 100 eller 300 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

Tilvirker

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Tyskland

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaver av markedsføringstillatelse.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I
VILKÅRENE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på tilgjengelige data om ekskresjon av mykofenolsyre i morsmelk hos mennesker fra litteraturen, anser PRAC at ekskresjon av mykofenolsyre i morsmelk hos mennesker er minst en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidlene som inneholder mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, bør endres deretter.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder mykofenolatmofetil, mykofenolsyre, er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).