

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myfenax 250 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Kapselen: Hoveddelen er ugjennomsiktig karamell farge, merket med "250", vinkelrett, i svart blekk.

Kapselkappen er i ugjennomsiktig blå farge merket med "M", vinkelrett, i svart blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Myfenax er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt avstøtningsreaksjon etter nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med 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).

Pediatrisk 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.

Pediatrisk populasjon < 2 år

Data vedrørende effekt og sikkerhet ved bruk til barn yngre enn 2 år, er begrenset. Disse er utilstrekkelige for å gi doseringsanbefalinger og bruk i denne aldersgruppe anbefales derfor ikke.

Hjertetransplantasjon

Voksne

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

Pediatrisk populasjon

Ingen data er tilgjengelig for hjertetransplanterte pediatriske pasienter.

Levertransplantasjon

Voksne

Mykofenolatmofetil bør administreres I.V. de første 4 dagene etter transplantasjon av lever. Oral behandling med Myfenax bør initieres så raskt som det kan tolereres. Anbefalt oral dose ved levertransplantasjon er 1,5 g to ganger daglig (3 g/dag).

Pediatrisk populasjon

Ingen data er tilgjengelig for levertransplanterte pediatriske pasienter.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Doser høyere enn 1 g to ganger daglig bør unngås etter den første post-transplantasjonsperioden hos nyretransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Disse pasientene bør også overvåkes nøye. Ingen doseendring er nødvendig hos pasienter som får en forsinket organfunksjon etter nyretransplantasjonen (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for nyretransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom. Det foreligger ingen data på hjertetransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom.

Behandling ved avstøtningsreaksjon

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil. Avstøtningsreaksjon av nyretransplantatet medfører ikke endring i farmakokinetikken til MPA og krever ikke dosereduksjon eller seponering av Myfenax. Likeledes er det ingen grunn til dosejustering av Myfenax etter avstøtningsreaksjon av hjertetransplantat. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige ved avstøtningsreaksjon av levertransplantat.

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Da mykofenolatmofetil er vist å være teratogent hos rotter og kaniner, bør kapslene ikke åpnes eller knuses. Dette for å unngå at innholdet i kapslene 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

Myfenax skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil eller mykofenolsyre eller (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor Myfenax har vært observert (se pkt. 4.8).

Myfenax skal ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektive prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).

Myfenax skal ikke innledes hos kvinner i fertil alder før resultatene fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk under graviditet (se pkt. 4.6).

Myfenax skal ikke brukes under graviditet, med mindre det finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantatet (se pkt. 4.6).

Myfenax skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Hos pasienter som går gjennom immunsuppressive regimer ved hjelp av kombinasjoner med legemidler, inkludert Myfenax, finnes det økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne lidelser, spesielt i hud (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være relatert til intensiteten og varigheten av behandlingen snarere enn til bruken av noe bestemt immunsuppressivt middel. Pasientene bør, begrense eksponeringen for sollys og ultrafiolett (UV) lys ved å beskytte seg med klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor på grunn av økt risiko for hudkreft.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, inkludert Myfenax, har en økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoale), dødelige infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner inkluderer latent viral reaktivering, som f.eks. hepatitt B- eller hepatitt C-reaktivering, og infeksjoner forårsaket av polyomavirus (BK-virus forbundet med nefropati, JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati, PML). Det har blitt rapportert tilfeller av hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C hos bærere av virus som er behandlet med immunsuppressiva. Disse infeksjonene er ofte relatert til høy grad av immunsuppresjon og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander. Disse tilstandene bør vurderes 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 immunsuppressive legemidler. Bytte av mykofenolatmofetil til et alternativt immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG-nivåene returnerte 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 immunsuppressive legemidler. Bytte av mykofenolatmofetil til et annet immunsuppressivt 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 Myfenax bør observeres med tanke på nøytropeni. Utvikling av nøytropeni kan være relatert til Myfenax alene, annen samtidig legemiddelbehandling, virusinfeksjoner eller en kombinasjon av disse elementene. Hos pasienter som mottar Myfenax bør blodtelling foretas ukentlig i den første måneden, to ganger månedlig i andre og tredje måned av behandlingen, og deretter månedlig resten av det første året. Ved utvikling av nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter $< 1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$), kan det være nødvendig å midlertidig avbryte eller seponere Myfenax-behandlingen.

Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Mekanismen vedrørende mykofenolatmofetilindusert erytroaplasi er ikke kjent. Erytroaplasien kan reverseres ved dosereduksjon eller seponering av Myfenax. Endringer i behandlingen med Myfenax hos transplanterte pasienter skal kun foretas under oppsyn av spesialist for å minimere risikoen for avstøtningsreaksjon (se pkt. 4.8).

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

Pasienter bør gjøres oppmerksom på at vaksinasjoner kan være mindre effektive under Myfenax behandling og at bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinasjon kan være av verdi. Forskrivere bør forholde seg til nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Gastrointestinal

Behandling med mykofenolatmofetil har vært forbundet med en økt forekomst av gastrointestinale bivirkninger, inkludert sjeldne tilfeller av ulcerasjoner, blødninger og perforasjon. Myfenax bør gis med forsiktighet til pasienter med aktiv alvorlig gastrointestinal lidelse.

Myfenax er en hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH). Legemidlet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden nedarvet mangel på hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferase (HGPRT), slik 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 mykofenolatmofetil (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 Myfenax og azatioprin anbefales ikke, fordi slik samtidig administrasjon ikke er undersøkt.

Nytte/risiko-forholdet ved bruk av mykofenolatmofetil i kombinasjon med sirolimus er ikke etablert (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 % til 49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23 % til 27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. Myfenax 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 mykofenolat. Leger skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat, forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon og nødvendigheten av umiddelbart å 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 Myfenax-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 opplæringsmateriell 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.

Hjelpestoff

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir

Økte plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir, sammenliknet med administrering av aciklovir alene. Endringene i farmakokinetikken for MPAG (fenolisk glukuronid av MPA) (MPAG økte med 8 %) var minimale og anses ikke å være klinisk relevante. Fordi plasmakonsentrasjonen av MPAG, som for konsentrasjonen av aciklovir, økes ved nedsatt nyrefunksjon, er det mulig at mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets

prodrugs, f.eks. valaciklovir, vil konkurrere om tubulær sekresjon og derved ytterligere øke konsentrasjonene av begge legemidler.

Antacida og protonpumpehemmere (PPI)

Redusert MPA-eksponering er observert når syrenøytraliserende midler, som magnesium og aluminium -hydroksider og protonpumpehemmere som lansoprazol og pantoprazol, ble gitt sammen med mykofenolatmofetil. Det er ikke sett signifikante forskjeller når man sammenligner grad av avstøting 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 aluminium -hydroksider 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 mykofenolatmofetil, må det utvises forsiktighet med legemidler som hemmer enterohepatisk resirkulasjon.

Kolestyramin

Det ble observert en 40 % reduksjon av AUC av MPA ved administrering av en oral enkeltdose på 1,5 g mykofenolatmofetil til friske frivillige personer som først var behandlet med 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 4 dager (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av kolestyramin og mykofenolatmofetil på grunn av muligheten for redusert effekt av Myfenax.

Ciklosporin A

Farmakokinetikken til ciklosporin A (CsA) påvirkes ikke av mykofenolatmofetil.

Likevel bør en økning i MPA AUC på ca. 30 % forventes dersom samtidig administrasjon med CsA avbrytes. 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 Myfenax 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 mykofenolatmofetil.

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 studie med enkeltdose av den anbefalte dose mykofenolatmofetil (oralt) og ganciklovir (intravenøst), og de kjente effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til mykofenolatmofetil (se pkt. 4.2) og ganciklovir, kan man forvente at samtidig administrasjon av disse legemidlene (som konkurrerer om tubulær sekresjon) vil resultere i en økning i konsentrasjonene av MPAG og ganciklovir. Ingen vesentlig endring av farmakokinetikken til MPA er forventet, og dosejustering av mykofenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor Myfenax og ganciklovir eller dets prodrugs, f.eks. valganciklovir, blir administrert samtidig, bør man ta nøye 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 mykofenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og rifampicin hos pasienter som ikke bruker ciklosporin, resulterte i en reduksjon av MPA-eksponering ($AUC_{0-12\text{ h}}$) på 18 % til 70 %. Det er anbefalt å monitorere eksponeringsnivåer av MPA og deretter justere dosen av Myfenax for å opprettholde klinisk effekt når rifampicin administreres samtidig.

Sevelamer

Reduksjon i $C_{\max}$ og $AUC_{0-12\text{ h}}$ for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med sevelamer uten noen kliniske konsekvenser (dvs. avstøtningsreaksjon av transplantat). Det er imidlertid anbefalt å administrere Myfenax minst en time før eller tre timer etter inntak av sevelamer for å minimalisere effekten på absorpsjonen av MPA. Det finnes ikke data på mykofenolatmofetil med andre fostfatbindere enn sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterte pasienter som fikk oppstartsbehandling med mykofenolatmofetil og takrolimus, ble ikke AUC og $C_{\max}$ av MPA, den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil, signifikant påvirket ved samtidig administrasjon med takrolimus. I motsetning var det en økning på ca. 20 % i takrolimus AUC da flere doser mykofenolatmofetil (1,5 g to ganger daglig (BID) morgen og kveld) ble administrert til levertransplanterte pasienter som fikk takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter virket det imidlertid som om takrolimuskonsentrasjonen ikke ble påvirket av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponsen for andre vaksiner kan bli redusert (se 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 substanser som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet.

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 Myfenax -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:

Myfenax 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 Myfenax 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 bør få instruksjon om umiddelbart å ta kontakt med lege 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 mykofenolat 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.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (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 Myfenax 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 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 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 hunnrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mykofenolatmofetil har en 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 mest vanlige og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av mykofenolatmofetil i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra de kliniske studiene og 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 ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$) 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 svulst i hud	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Svulst	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
Beinmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pancytopeni	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

Bivirkninger (MedDRA)			
organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Transplantasjon
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			
Tilstand av forvirring	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
Unormale tanker	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
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

Bivirkninger (MedDRA)			
organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Transplantasjon
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
Sårddannelser 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
Hypo- gammaglobulinemi	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Økte blodverdier av alkalisk fosfatase	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Økte blodverdier av laktatdehydrogenase	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			
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	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige

Bivirkninger (MedDRA)			
organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Transplantasjon
kreatinin			
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
De novo purine synthesis inhibitors-associated acute inflammatory syndrome	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter

Pasienter som behandles med immunsuppressive 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 års sikkerhetsdata fra nyre- og hjertetransplanterte pasienter viste ingen uventede forandringer i forekomsten av kreft sammenlignet med 1-års data. Levertransplanterte pasienter ble fulgt opp i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

Infeksjoner

Alle pasienter behandlet med immunsuppressiva, har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan ha dødelig utfall), inkludert de som er forårsaket av opportunistiske og latent virus reaktivering. Risikoen øker med total immunsuppressiv 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 immunsuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom (CMV) og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %.

Tilfeller av BK-virus forbundet med nefropati, samt tilfeller av JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er rapportert hos pasienter behandlet med immunsuppressiva, 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. 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 rapportert som vanlig. 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 spontanaborter 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 mykofenolat mofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive midler, se pkt. 4.6.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

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

Forstyrrelser 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 rapportert som svært vanlig 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» 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

Pediatrisk 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 pediatriiske 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 Myfenax 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 fra kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring. I mange av disse tilfellene ble ingen bivirkninger rapportert. I de overdoseringstilfellene der bivirkninger er rapportert, faller disse inn under legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det er forventet at en overdosering av mykofenolatmofetil muligens kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og øke mottakelighet for infeksjoner og beinmargsdepresjon (se pkt. 4.4). Dersom nøytropeni utvikles, bør behandlingen med Myfenax avbrytes eller doseringen reduseres (se pkt. 4.4).

Hemodialyse kan ikke forventes å fjerne klinisk signifikante mengder MPA (mykofenolsyre) eller MPAG (mykofenolsyreglukuronid). Gallesyrebindere, slik som 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: Immunsuppressiva 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 celletyper 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 administrering gjennomgår mykofenolatmofetil en rask og omfattende absorpsjon og fullstendig presystemisk metabolisme til den aktive metabolitten MPA. Som vist ved suppresjon av

akutt avstøtningsreaksjon etter en nyretransplantasjon, er den immunsuppressive aktiviteten av mykofenolatmofetil korrelert med MPA-konsentrasjonen. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oralt mykofenolatmofetil, basert på MPA AUC, er 94 % i forhold til intravenøs mykofenolatmofetil. Samtidig inntak med mat hadde ingen effekt på absorpsjonen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil ved administrering av doser på 1,5 g to ganger daglig til nyretransplanterte pasienter. $C_{\max}$ av MPA ble imidlertid redusert med 40 % ved samtidig matinntak. Mykofenolatmofetil er ikke målbart systemisk i plasma etter oral administrering.

Distribusjon

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, kan vanligvis sekundære økninger i plasma MPA-konsentrasjoner observeres ca. 6–12 timer etter administrering. En reduksjon i AUC av MPA på ca. 40 % ses ved samtidig administrering av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), noe som indikerer at det foreligger en signifikant 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 glukuronyl transferase (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

Ubetydelige mengder legemiddel utskilles som MPA i urinen (< 1 % av dosen). Oralt administrert radiomerket mykofenolatmofetil resulterte i en fullstendig gjenfinning av den administrerte dosen, der 93 % av dosen ble gjenfunnet i urin, og 6 % i feces. Mesteparten (ca. 87 %) av den administrerte dosen ble utskilt i urin som MPAG.

Ved kliniske konsentrasjoner fjernes ikke MPA og MPAG ved hemodialyse. Ved høyere plasmakonsentrasjoner av MPAG (> 100 µg/ml) vil små mengder MPAG fjernes. 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 i stand 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 pr. gruppe), var gjennomsnittlig MPA AUC observert hos individer med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 28–75 % høyere i forhold til gjennomsnittet som ble observert hos friske frivillige eller pasienter med lettere nyresvikt. Gjennomsnittlig MPAG AUC ved en enkeltdose var 3–6 ganger høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller friske frivillige, noe som samsvarer med den kjente eliminering av MPAG i nyre. Multiple doser av mykofenolatmofetil til pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke vært studert. Ingen data er tilgjengelig 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 $\text{AUC}_{0-12 \text{ t}}$ sammenlignbart med det som var observert etter transplantasjon hos pasienter uten forsinket organfunksjon. Gjennomsnittlig plasma MPAG $\text{AUC}_{0-12 \text{ t}}$ var 2–3 ganger høyere enn hos pasienter uten forsinket organfunksjon etter transplantasjon. En forbigående økning i plasmakonsentrasjonen og den frie fraksjonen av MPA hos pasienter med forsinket organfunksjon kan forekomme. Dosejustering av Myfenax ser ikke ut til å være nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

I frivillige personer med alkoholisk levercirrhose, var den hepatiske MPA-glukuronideringsprosessen 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 ha en annen effekt.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske parametere ble evaluert hos 49 nyretransplanterte pediatriske pasienter (alder 2 til 18 år) som fikk dosen 600 mg/m^2 mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig. Ved denne dosen var AUC for MPA tilsvarende som hos voksne nyretransplanterte pasienter som fikk dosen 1 g to ganger daglig i den tidlige og sene fasen etter transplantasjonen. AUC-verdier for MPA for alle aldersgrupper var omtrent lik i tidlig og senere fase 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

I en studie hvor mykofenolatmofetil (1 g to ganger daglig) og kombinerte antikonsepsjonsmidler inneholdende 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) ble gitt til 18 ikke-transplanterte kvinner (som ikke tok andre immunsuppressive legemidler) over 3 etterfølgende menstruasjonssyklus, vistes ingen klinisk relevant påvirkning av mykofenolatmofetil på effekten av de orale antikonsepsjonsmidlene. Serum-nivåer av luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (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

Det er ikke observert tumorogene effekter i eksperimentelle modeller. Høyeste dose testet i karsinogenstudiene på dyr ga 2–3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) enn hos nyretransplanterte med anbefalt dose på 2 g/dag og 1,3–2 ganger høyere enn den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) hos hjertetransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro* muslymfom test og *in vivo* mikronukleus test med beinmarg fra mus) viste at mykofenolatmofetil potensielt kan forårsake kromosomavvik. Disse effektene kan være relatert til den farmakodynamiske virkningen, dvs. hemming av nukleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro* tester for detektering av genmutasjoner påviste ikke gentoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotter og kaniner ga 6 mg/kg/dag føtal resorpsjon og misdannelser hos rotte (som anophthalmi, agnati og hydrocephalus), og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (hjerte- og nyremisdannelser som ektopiske hjerter og nyrer, samt diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved disse nivåene var tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter og 0,3 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 3 g/dag for hjertetransplanterte pasienter (se pkt. 4.6).

De hematopoietiske og lymfoide systemer var de primære organer som ble påvirket i toksikologistudier utført med mykofenolatmofetil hos rotter, mus, hunder og aper. Disse effektene oppsto ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarer eller er mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalte dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalt dosering. Gastrointestinale og renale effekter konsistent med dehydrering ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn ved klinisk eksponering). Den prekliniske toksisitetsprofilen til mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i kliniske studier som nå viser sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold

Pregelatinisert stivelse (mais)
Krysskarmellosenatrium
Povidon K-30
Magnesiumstearat

Kapselskall

Kappe:

Karmin (E132)
Titandioksid (E171)

Gelatin

Hoveddel

Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)

Gelatin

Svart blekk inneholder: skjellakk, svart jernoksid (E172), propylenglykol og kaliumhydroksid.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig PVC/PVdC-aluminium blister

Pakningsstørrelser med 100, 300 eller 100 x 1 og multipakninger med 300 (3 pakninger med 100) kapsler.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/438/001 (100 kapsler)
EU/1/07/438/002 (300 kapsler)
EU/1/07/438/006 (100x1 kapsler)
EU/1/07/438/009 (300 (3x100) kapsler)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2008
Dato for siste fornyelse: 19. november 2012

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. LEGEMIDLETS NAVN

Myfenax 500 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lilla farge, ovalt formet filmdrasjert tablett, merket med "M500" på en side og glatt på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Myfenax er indisert i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider som profylakse mot akutt avstøtningsreaksjon etter nyre-, hjerte- eller levertransplantasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med 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).

Pediatrisk populasjon alder 2 til 18 år

Anbefalt dose mykofenolatmofetil er 600 mg/m², gitt oralt to ganger daglig (maksimal dose 2 g daglig). Tabletter må kun forskrives til pasienter med kroppsoverflate større enn 1,5 m², med dose 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.

Pediatrisk populasjon < 2 år

Data vedrørende effekt og sikkerhet ved bruk til barn yngre enn 2 år, er begrenset. Disse er utilstrekkelige for å gi doseringsanbefalinger og bruk i denne aldersgruppe anbefales derfor ikke.

Hjertetransplantasjon

Voksne

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

Pediatrisk populasjon

Ingen data er tilgjengelig for hjertetransplanterte pediatriske pasienter.

Levertransplantasjon

Voksne

Mykofenolatmofetil bør administreres i.v. de første 4 dagene etter transplantasjon av lever. Oral behandling med mykofenolatmofetil bør initieres så raskt som det kan tolereres. Anbefalt oral dose ved levertransplantasjon er 1,5 g to ganger daglig (3 g/dag).

Pediatrik populasjon

Ingen data er tilgjengelig for levertransplanterte pediatriske pasienter.

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

Doser høyere enn 1 g to ganger daglig bør unngås etter den første post-transplantasjonsperioden hos nyretransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet < 25 ml/min/1,73 m²). Disse pasientene bør også overvåkes nøye. Ingen doseendring er nødvendig hos pasienter som får en forsinket organfunksjon etter nyretransplantasjonen (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelig for hjerte- eller levertransplanterte pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Alvorlignedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for nyretransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom. Det foreligger ingen data på hjertetransplanterte pasienter med alvorlig parenkymatøs leversykdom.

Behandling ved avstøtningsreaksjon

Mykofenolsyre (MPA) er den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil. Avstøtningsreaksjon av nyretransplantatet medfører ikke endring i farmakokinetikken til MPA og krever ikke dosereduksjon eller seponering av Myfenax. Likeledes er det ingen grunn til dosejustering av Myfenax etter avstøtningsreaksjon av hjertetransplantat. Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelige ved avstøtningsreaksjon av levertransplantat.

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Da mykofenolatmofetil er vist å være teratogent hos rotter og kaniner, bør tablettene ikke knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Myfenax skal ikke gis til pasienter med overfølsomhet overfor mykofenolatmofetil eller mykofenolsyre eller (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1. Hypersensitivitetsreaksjoner overfor Myfenax har vært observert (se pkt. 4.8).

Myfenax skal ikke gis til kvinner i fertil alder som ikke bruker svært effektive prevensjonsmetoder (se pkt. 4.6).

Myfenax skal ikke innledes hos kvinner i fertil alder før resultatene fra en graviditetstest foreligger, dette for å unngå utilsiktet bruk under graviditet (se pkt. 4.6).

Myfenax skal ikke brukes under graviditet, med mindre det finnes et egnet behandlingsalternativ som forhindrer avstøtning av transplantatet (se pkt. 4.6).

Myfenax skal ikke gis til kvinner som ammer (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Neoplasmer

Hos pasienter som går gjennom immunsuppressive regimer ved hjelp av kombinasjoner med legemidler, inkludert Myfenax, finnes det økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne lidelser, spesielt i hud (se pkt. 4.8). Risikoen synes å være relatert til intensiteten og varigheten av behandlingen snarere enn til bruken av noe bestemt immunsuppressivt middel. Pasientene bør, begrense eksponeringen for sollys og ultrafiolett (UV) lys ved å beskytte seg med klær og solkrem med høy beskyttelsesfaktor på grunn av økt risiko for hudkreft.

Infeksjoner

Pasienter som behandles med immunsuppressiva, inkludert Myfenax, har en økt risiko for opportunistiske infeksjoner (bakterielle, fungale, virale og protozoale), dødelige infeksjoner og sepsis (se pkt. 4.8). Slike infeksjoner inkluderer latent viral reaktivering, som f.eks. hepatitt B- eller hepatitt C-reaktivering, og infeksjoner forårsaket av polyomavirus (BK-virus forbundet med nefropati, JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Det har blitt rapportert tilfeller av hepatitt forårsaket av reaktivering av hepatitt B eller hepatitt C hos bærere av virus som er behandlet med immunsuppressiva. Disse infeksjonene er ofte relatert til høy grad av immunsuppresjon og kan føre til alvorlige eller fatale tilstander. Disse tilstandene bør vurderes 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 immunsuppressive legemidler. Bytte av mykofenolatmofetil til et alternativt immunsuppressivt legemiddel resulterte i noen av disse tilfellene i at IgG-nivåene returnerte 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 immunsuppressive legemidler. Bytte av mykofenolatmofetil til et annet immunsuppressivt 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 Myfenax bør observeres med tanke på nøytropeni. Utvikling av nøytropeni kan være relatert til Myfenax alene, annen samtidig legemiddelbehandling, virusinfeksjoner eller en kombinasjon av disse elementene. Hos pasienter som mottar Myfenax bør blodtelling foretas ukentlig i den første måneden, to ganger månedlig i andre og tredje måned av behandlingen, og deretter månedlig resten av det første året. Ved utvikling av nøytropeni (antall nøytrofile granulocytter

< 1,3 x 10³/mikrol), kan det være nødvendig å midlertidig avbryte eller seponere Myfenax-behandlingen.

Tilfeller av erytroaplasi (PRCA) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler. Mekanismen vedrørende mykofenolatmofetilindusert erytroaplasi er ikke kjent. Erytroaplasien kan reverseres ved dosereduksjon eller seponering av Myfenax. Endringer i behandlingen med Myfenax hos transplanterte pasienter skal kun foretas under oppsyn av spesialist for å minimere risikoen for avstøtningsreaksjon (se pkt. 4.8).

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

Pasienter bør gjøres oppmerksom på at vaksinasjoner kan være mindre effektive under Myfenax behandling og at bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5). Influensavaksinasjon kan være av verdi. Forskrivere bør forholde seg til nasjonale retningslinjer for influensavaksinasjon.

Gastrointestinal

Behandling med mykofenolatmofetil har vært forbundet med en økt forekomst av gastrointestinale bivirkninger, inkludert sjeldne tilfeller av ulcerasjoner, blødninger og perforasjon. Myfenax bør gis med forsiktighet til pasienter med aktiv alvorlig gastrointestinal lidelse.

Myfenax er en hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH). Legemidlet bør derfor unngås hos pasienter med sjelden nedarvet mangel på hypoksantin-guanin-fosforibosyl-transferase (HGPRT), slik 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 mykofenolatmofetil (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 Myfenax og azatioprin anbefales ikke, fordi slik samtidig administrasjon ikke er undersøkt.

Nytte/risiko-forholdet ved bruk av mykofenolatmofetil i kombinasjon med sirolimus er ikke etablert (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 % til 49 %) og medfødte misdannelser (frekvens estimert til 23 % til 27 %) etter bruk av mykofenolatmofetil under graviditet. Myfenax 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 mykofenolat. Leger skal forsikre seg om at kvinner som behandles med mykofenolat, forstår risikoen for skader på barnet, nødvendigheten av effektiv prevensjon og nødvendigheten av umiddelbart å 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 Myfenax -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.

Opplæringsmaterieil

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 opplæringsmaterieil til helsepersonell. Opplæringsmaterieilet 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.

Hjelpestoff

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aciklovir

Økte plasmakonsentrasjoner av aciklovir ble observert ved samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og aciklovir, sammenliknet med administrering av aciklovir alene. Endringene i farmakokinetikken for MPAG (fenolisk glukuronid av MPA) (MPAG økte med 8 %) var minimale og anses ikke å være klinisk relevante. Fordi plasmakonsentrasjonen av MPAG, som for konsentrasjonen av aciklovir, økes ved nedsatt nyrefunksjon, er det mulig at mykofenolatmofetil og aciklovir, eller dets prodrugs, f.eks. valaciklovir, vil konkurrere om tubulær sekresjon og derved ytterligere øke konsentrasjonene av begge legemidler.

Antacida og protonpumpehemmere (PPI)

Redusert MPA-eksponering er observert når syrenøytraliserende midler, som magnesium og aluminium -hydroksider og protonpumpehemmere som lansoprazol og pantoprazol, ble gitt sammen med mykofenolatmofetil. Det er ikke sett signifikante forskjeller når man sammenligner grad av avstøting 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 aluminium -hydroksider 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 mykofenolatmofetil, må det utvises forsiktighet med legemidler som hemmer enterohepatisk resirkulasjon.

Kolestyramin

Det ble observert en 40 % reduksjon av AUC-nivåene av MPA ved administrering av en oral enkeltdose på 1,5 g mykofenolatmofetil til friske frivillige personer som først var behandlet med 4 g kolestyramin tre ganger daglig i 4 dager (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av kolestyramin og mykofenolatmofetil på grunn av muligheten for redusert effekt av mykofenolatmofetil.

Ciklosporin A

Farmakokinetikken til ciklosporin A (CsA) ble ikke påvirket av mykofenolatmofetil. Likevel bør en økning i MPA AUC på ca. 30 % forventes dersom samtidig administrasjon med CsA avbrytes. 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 amoksisicillin 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 amoksisicillin 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 Myfenax 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 mykofenolatmofetil.

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 studie med enkeltdose av den anbefalte dose mykofenolatmofetil (oralt) og ganciklovir (intravenøst), og de kjente effektene av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til mykofenolatmofetil (se pkt. 4.2) og ganciklovir, kan man forvente at samtidig administrasjon av disse legemidlene (som konkurrerer om tubulær sekresjon) vil resultere i en økning i konsentrasjonene av MPAG og ganciklovir. Ingen vesentlig endring av farmakokinetikken til MPA er forventet, og dosejustering av Myfenax er ikke nødvendig. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon hvor mykofenolatmofetil og ganciklovir eller dets prodrugs, f.eks. valganciklovir, blir administrert samtidig, bør man ta nøye 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 mykofenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Samtidig administrasjon av mykofenolatmofetil og rifampicin hos pasienter som ikke bruker ciklosporin, resulterte i en reduksjon av MPA-eksponering ($AUC_{0-12\text{ h}}$) på 18 % til 70 %. Det er anbefalt å monitorere eksponeringsnivåer av MPA og deretter justere dosen av Myfenax for å opprettholde klinisk effekt når rifampicin administreres samtidig.

Sevelamer

Reduksjon i C_{max} og $AUC_{0-12\text{ h}}$ for MPA med henholdsvis 30 % og 25 % ble observert når mykofenolatmofetil ble administrert samtidig med sevelamer uten noen kliniske konsekvenser (dvs. avstøtningsreaksjon av transplantat). Det er imidlertid anbefalt å administrere Myfenax minst en time før eller tre timer etter inntak av sevelamer for å minimalisere effekten på absorpsjonen av MPA. Det finnes ikke data på mykofenolatmofetil med andre fastfatbindere enn sevelamer.

Takrolimus

Hos levertransplanterte pasienter som fikk oppstartsbehandling med mykofenolatmofetil og takrolimus, ble ikke AUC og C_{max} av MPA, den aktive metabolitten av mykofenolatmofetil, signifikant påvirket ved samtidig administrasjon med takrolimus. I motsetning var det en økning på ca. 20 % i takrolimus AUC da flere doser mykofenolatmofetil (1,5 g to ganger daglig (BID) morgen og kveld) ble administrert til levertransplanterte pasienter som fikk takrolimus. Hos nyretransplanterte pasienter virket det imidlertid som om takrolimuskonsentrasjonen ikke ble påvirket av mykofenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Levende vaksiner bør ikke gis til pasienter med nedsatt immunforsvar. Antistoffresponsen for andre vaksiner kan bli redusert (se 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 substanser som er kjent for å gjennomgå renal tubulær sekresjon kan derfor konkurrere med MPAG og derved øke plasmakonsentrasjonene av MPAG eller det andre legemidlet.

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 Myfenax -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

Myfenax 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 Myfenax 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 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 mykofenolat 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.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (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 Myfenax 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 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 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 hunnrotter eller i påfølgende generasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Mykofenolatmofetil har en 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 mest vanlige og/eller alvorlige bivirkningene forbundet med administrering av mykofenolatmofetil i kombinasjon med ciklosporin og kortikosteroider. Det er også påvist høyere frekvens av visse typer infeksjoner (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra de kliniske studiene og 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 ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$) 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 polyper)			
Godartet svulst i hud	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Lymfom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Lymfoproliferativ sykdom	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Svulst	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Hudkreft	Vanlige	Mindre vanlige	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Erytroaplasti	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Beinmargssvikt	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige
Ekkymose	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Leukocytose	Vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Leukopeni	Svært vanlige	Svært vanlige	Svært vanlige
Pancytopeni	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

Bivirkninger (MedDRA)			
organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Transplantasjon
Hyperurikemi	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Urinsyregikt	Vanlige	Vanlige	Svært vanlige
Vektreduksjon	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Psykiatriske lidelser			
Tilstand av forvirring	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
Unormale tanker	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
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

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Transplantasjon
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
Sårddannelser 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
Hypo- gammaglobulinemi	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier			
Økte blodverdier av alkalisk fosfatase	Vanlige	Vanlige	Vanlige
Økte blodverdier av laktatdehydrogenase	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			
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

Bivirkninger (MedDRA) organklasser	Nyretransplantasjon	Levertransplantasjon	Hjerte- Transplantasjon
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
De novo purine synthesis inhibitors- associated acute inflammatory syndrome	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Maligniteter

Pasienter som behandles med immunsuppressive 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 års sikkerhetsdata fra nyre- og hjertetransplanterte pasienter viste ingen uventede forandringer i forekomsten av kreft sammenlignet med 1-års data. Levertransplanterte pasienter ble fulgt opp i minst 1 år, men mindre enn 3 år.

Infeksjoner

Alle pasienter behandlet med immunsuppressiva, har en økt risiko for bakterie-, virus- og soppinfeksjoner (der noen kan ha dødelig utfall), inkludert de som er forårsaket av opportunistiske og latent virus reaktivering. Risikoen øker med total immunsuppressiv 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 immunsuppressivt regime og fulgt opp i minst 1 år, var de vanligste opportunistiske infeksjoner: candida på slimhinner, invasiv cytomegalovirus-sykdom (CMV) og Herpes simplex. Andelen pasienter med invasiv cytomegalovirus-sykdom var 13,5 %.

Tilfeller av BK-virus forbundet med nefropati, samt tilfeller av JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er rapportert hos pasienter behandlet med immunsuppressiva, 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 erytroplasi (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 sårddannelser og blødninger, som er kjente risikofaktorer forbundet med mykofenolatmofetil. 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 rapportert som vanlig. 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 spontanaborter 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 mykofenolat mofetil i kombinasjon med andre immunsuppressive midler, se pkt. 4.6.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Det har blitt rapportert isolerte tilfeller, noen fatale, av interstitiell lungesykdom og pulmonær fibrose hos pasienter behandlet med mykofenolatmofetil i kombinasjon med andre immunsuppressiva. Det er også rapportert om tilfeller av bronkiektasi hos barn og voksne.

Forstyrrelser 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 rapportert som svært vanlig 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» 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. Litteraturredapporter viste rask forbedring etter seponering av legemidlet.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk 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 Myfenax 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 Annex V.

4.9 Overdosering

Rapporter om overdosering med mykofenolatmofetil er mottatt fra kliniske studier og fra erfaringer etter markedsføring. I mange av disse tilfellene ble ingen bivirkninger rapportert. I de overdoseringstilfellene der bivirkninger er rapportert, faller disse inn under legemidlets kjente sikkerhetsprofil.

Det er forventet at en overdosering av mykofenolatmofetil muligens kan resultere i oversuppresjon av immunsystemet og øke mottakelighet for infeksjoner og beinmargsdepresjon (se pkt. 4.4). Dersom nøytropeni utvikles, bør behandlingen med Myfenax avbrytes eller doseringen reduseres (se pkt. 4.4).

Hemodialyse kan ikke forventes å fjerne klinisk signifikante mengder MPA (mykofenolsyre) eller MPAG (mykofenolsyreglukuronid). Gallesyrebindere, slik som 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: Immunsuppressiva 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 celletyper 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 administrering gjennomgår mykofenolatmofetil en rask og omfattende absorpsjon og fullstendig presystemisk metabolisme til den aktive metabolitten MPA. Som vist ved suppresjon av akutt avstøtningsreaksjon etter en nyretransplantasjon, er den immunsuppressive aktiviteten av mykofenolatmofetil korrelert med MPA-konsentrasjonen. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet av oralt mykofenolatmofetil, basert på MPA AUC, er 94 % i forhold til intravenøs mykofenolatmofetil. Samtidig inntak med mat hadde ingen effekt på absorpsjonen (MPA AUC) av mykofenolatmofetil ved administrering av doser på 1,5 g to ganger daglig til nyretransplanterte pasienter. C_{max} av MPA ble imidlertid redusert med 40 % ved samtidig matinntak. Mykofenolatmofetil er ikke målbart systemisk i plasma etter oral administrering.

Distribusjon

Som et resultat av enterohepatisk resirkulasjon, kan vanligvis sekundære økninger i plasma MPA-konsentrasjoner observeres ca. 6–12 timer etter administrering. En reduksjon i AUC av MPA på ca. 40 % ses ved samtidig administrering av kolestyramin (4 g tre ganger daglig), som indikerer at det foreligger en signifikant 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 glukuronyl transferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt fenolglukuronid av MPA (MPAG). *In vivo* blir MPAG konvertert tilbake til fritt MPA via enterohepatisk resirkulering. Et mindre acylglukuronide (AcMPAG) dannes også. AcMPAG er farmakologisk aktiv og antas å være ansvarlig for noen av bivirkningene til mykofenolatmofetil (diaré, leukopeni).

Eliminasjon

Ubetydelige mengder legemiddel utskilles som MPA i urinen (< 1 % av dosen). Oralt administrert radiomerket mykofenolatmofetil resulterte i en fullstendig gjenfinning av den administrerte dosen, der 93 % av dosen ble gjenfunnet i urin, og 6 % i feces. Mesteparten (ca. 87 %) av den administrerte dosen ble utskilt i urin som MPAG.

Ved kliniske konsentrasjoner fjernes ikke MPA og MPAG ved hemodialyse. Ved høyere plasmakonsentrasjoner av MPAG (> 100 µg/ml) vil små mengder MPAG fjernes. 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 i stand 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 pr. 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 hos friske frivillige eller pasienter med

lavere grad av nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittlig MPAG AUC ved en enkeltdose var 3–6 ganger høyere i pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon eller friske frivillige, noe som samsvarer med den kjente eliminering av MPAG i nyre. Multiple doser av mykofenolatmofetil til pasienter med kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke vært studert. Ingen data er tilgjengelig 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_{0-12 t} sammenlignbart med det som var observert etter transplantasjon hos pasienter uten forsinket organfunksjon. Gjennomsnittlig plasma MPAG AUC_{0-12 t} var 2–3 ganger høyere enn hos pasienter uten forsinket organfunksjon etter transplantasjon. En forbigående økning i plasmakonsentrasjonen og den frie fraksjonen av MPA hos pasienter med forsinket organfunksjon kan forekomme. Dosejustering av Myfenax ser ikke ut til å være nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

I frivillige personer med alkoholisk levercirrhose, var den hepatiske MPA-glukuronideringsprosessen 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 ha en annen effekt.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske parametre ble evaluert hos 49 nyretransplanterte pediatriske pasienter (alder 2 til 18 år) som fikk dosen 600 mg/m² mykofenolatmofetil oralt to ganger daglig. Ved denne dosen var AUC for MPA tilsvarende som hos voksne nyretransplanterte pasienter som fikk dosen 1 g to ganger daglig i den tidlige og sene fasen etter transplantasjonen. AUC-verdier for MPA for alle aldersgrupper var omtrent lik i tidlig og senere fase 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

I en studie hvor mykofenolatmofetil (1 g to ganger daglig) og kombinerte antikonsepsjonsmidler inneholdende 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) ble gitt til 18 ikke-transplanterte kvinner (som ikke tok andre immunsuppressive legemidler) over 3 etterfølgende menstruasjonssyklus, viste ingen klinisk relevant påvirkning av mykofenolatmofetil på effekten av de orale antikonsepsjonsmidlene. Serum-nivåer av luteiniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (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

Det er ikke observert tumorogene effekter i eksperimentelle modeller. Høyeste dose testet i karsinogenstudiene på dyr ga 2–3 ganger høyere systemisk eksponering (AUC eller C_{max}) enn hos nyretransplanterte med anbefalt dose på 2 g/dag og 1,3–2 ganger høyere enn den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) hos hjertetransplanterte pasienter ved anbefalt klinisk dose på 3 g/dag.

To gentoksisitetstester (*in vitro* muslymfom test og *in vivo* mikronukleus test med beinmarg fra mus) viste at mykofenolatmofetil potensielt kan forårsake kromosomavvik. Disse effektene kan være relatert til den farmakodynamiske virkningen, dvs. hemming av nukleotidsyntese i følsomme celler. Andre *in vitro* tester for detektering av genmutasjoner påviste ikke gentoksisk aktivitet.

I teratogenstudier hos rotter og kaniner ga 6 mg/kg/dag føtal resorpsjon og misdannelser hos rotte (som anophthalmi, agnati og hydrocephalus), og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (hjerte- og

nyremisdannelser som ektopiske hjerter og nyrer, samt diafragma- og umbilikalhernie), i fravær av maternell toksisitet. Systemisk eksponering ved disse nivåene var tilsvarende eller mindre enn 0,5 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter og 0,3 ganger den kliniske eksponering ved den anbefalte kliniske dose på 3 g/dag for hjertetransplanterte pasienter (se pkt. 4.6).

De hematopoietiske og lymfoide systemer var de primære organer som ble påvirket i toksikologistudier utført med mykofenolatmofetil hos rotter, mus, hunder og aper. Disse effektene oppsto ved systemisk eksponering på nivåer som tilsvarer eller er mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalte dose på 2 g/dag for nyretransplanterte pasienter. Gastrointestinale effekter ble observert hos hund ved systemiske eksponeringsnivåer lik eller mindre enn den kliniske eksponering ved anbefalt dosering. Gastrointestinale og renale effekter konsistent med dehydrering ble også observert hos ape ved høyeste dose (systemiske eksponeringsnivåer lik eller større enn ved klinisk eksponering). Den prekliniske toksisitetsprofilen til mykofenolatmofetil ser ut til å samsvare med bivirkninger observert i kliniske studier som nå viser sikkerhetsdata som er mer relevante for pasientpopulasjonen (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K-30
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose (HPMC 2910)
Titandioksid (E171)
Makrogol (PEG 400)
Talkum
Indigotin (E132)
Svart jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig PVC/PVdC-aluminium blister

Pakningsstørrelser med 50, 100, 150, 50 x 1 eller 100 x 1 og multipakninger med 150 (3 pakninger med 50) 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/438/003 (50 tabletter)
EU/1/07/438/004 (100 tabletter)
EU/1/07/438/005 (50x1 tabletter)
EU/1/07/438/007 (100 tabletter)
EU/1/07/438/008 (100x1 tabletter)
EU/1/07/438/010 (150 (3x50) tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2008
Dato for siste fornyelse: 19. november 2012

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 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. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

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-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) 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 Myfenax, kravene til prevensjon for mannlige og kvinnelige pasienter og hva man skal gjøre i tilfelle graviditet under behandling med Myfenax.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at alt helsepersonell og pasienter som forventes å forskrive, utlevere eller bruke Myfenax i hvert medlemsland hvor Myfenax 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 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 rasjonale og 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 risikoreducerende 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. 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 YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Myfenax 250 mg kapsler, harde
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 kapsler
300 kapsler
100x1 kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Myfenax kapsler må behandles med forsiktighet.
Kapslene skal ikke åpnes eller knuses og kapselinnholdet skal ikke pustes inn eller komme i kontakt med huden din.

8. UTLØPSDATO

EXP

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
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/438/001 (100 kapsler)
EU/1/07/438/002 (300 kapsler)
EU/1/07/438/006 (100x1 kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Myfenax 250 mg kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE PÅ MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Myfenax 250 mg kapsler, harde
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 300 (3 pakninger med 100) kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Myfenax kapsler må behandles med forsiktighet.
Kapslene skal ikke åpnes eller knuses og kapselinnholdet skal ikke pustes inn eller komme i kontakt med huden din.

8. UTLØPSDATO

EXP

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
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/438/009 300 kapsler (3 pakninger med 100)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Myfenax 250 mg kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MELLOMESKE I MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Myfenax 250 mg kapsler, harde
mykofenolatmofetil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 kapsler
Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Myfenax kapsler må behandles med forsiktighet.
Kapslene skal ikke åpnes eller knuses og kapselinnholdet skal ikke pustes inn eller komme i kontakt med huden din.

8. UTLØPSDATO

EXP

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
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/438/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Myfenax 250 mg kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myfenax 250 mg kapsler, harde
mykofenolatmofetil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Myfenax 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 tabletter
100 tabletter
150 tabletter
50x1 tabletter
100x1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Myfenax filmdrasjerte tabletter må behandles med forsiktighet.
Ikke knus tablettene.

8. UTLØPSDATO

EXP

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
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/438/003 (50 tabletter)
EU/1/07/438/004 (100 tabletter)
EU/1/07/438/005 (50x1 tabletter)
EU/1/07/438/007 (100 tabletter)
EU/1/07/438/008 (100x1 tabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Myfenax 500 mg filmdrasjerte tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE EMBALLASJE AV MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Myfenax 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)**

Multipakning: 150 (3 pakninger med 50) tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Myfenax filmdrasjerte tabletter må behandles med forsiktighet.
Ikke knus tablettene.

8. UTLØPSDATO

EXP

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/438/010 150 tabletter (3 pakninger med 50)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Myfenax 500 mg filmdrasjerte tabletter

17. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MELLOMESKE I MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Myfenax 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 tabletter
Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Myfenax filmdrasjerte tabletter må behandles med forsiktighet.
Ikke knus tablettene.

8. UTLØPSDATO

EXP

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
--

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/438/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Myfenax 500 mg filmdrasjerte tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Myfenax 500 mg filmdrasjerte tabletter
mykofenolatmofetil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Myfenax 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.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier 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 Myfenax er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Myfenax
3. Hvordan du bruker Myfenax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Myfenax
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Myfenax er og hva det brukes mot

Myfenax er et legemiddel som brukes for å dempe immunaktivitet.

Myfenax inneholder et virkestoff som heter mykofenolatmofetil.

Myfenax brukes til å forhindre at kroppen din skal frastøte transplantert nyre, hjerte eller lever. Det brukes sammen med andre legemidler med lignende egenskaper (dvs. ciklosporin og kortikosteroider).

2. Hva du må vite før du bruker Myfenax

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, prevensjon og amming» for mer informasjon.

Bruk ikke Myfenax

- dersom du er allergisk overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller noen 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 ikke er sikker, snakk med legen din eller med farmasøyt før du tar Myfenax.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg umiddelbart med lege før du bruker Myfenax:

- 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 opplever noen tegn på infeksjon (f.eks. feber, sår hals), uvanlige blåmerker og/eller blødning.
- dersom du har, eller har hatt problemer med fordøyelsessystemet, f.eks. magesår.
- dersom du planlegger å bli gravid, eller hvis du eller partneren din blir gravid mens du bruker Myfenax.
- dersom du har en arvelig enzymmangel som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Myfenax hemmer kroppens forsvarsmekanismer, og du vil derfor ha en økt risiko for å utvikle hudkreft. Du bør derfor begrense tiden du utsetter deg for sollys og ultrafiolett lys (UV-lys) ved å bruke klær som beskytter og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

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

Barn og ungdom

Myfenax brukes hos barn og ungdom (alder 2 til 18 år) mot avstøtningsreaksjon etter nyretransplantasjon.

Myfenax skal ikke brukes hos barn og ungdom (alder 2 til 18 år) mot avstøtningsreaksjon etter hjerte- eller levertransplantasjon.

Myfenax skal ikke brukes hos barn under 2 år. På grunn av begrensede data på sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen, kan ingen dosering anbefales.

Andre legemidler og Myfenax

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Hvis du må svare JA på noen av spørsmålene nedenfor, må du diskutere dette med legen din før du begynner å ta Myfenax:

- Tar du for tiden legemidler som inneholder
 - azatioprin eller andre immundempende stoffer (brukes etter transplantasjoner)
 - kolestyramin (mot høyt kolesterol)
 - rifampicin (antibiotika)
 - syrenøytraliserende midler eller protonpumpehemmere (brukes mot syreproblemer i magen slik som fordøyelsessvanser)
 - fosfatbindere (brukes hos pasienter med kronisk nyresvikt for å redusere absorpsjon av fosfat)
 - antibiotika (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
 - isavukonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
 - telmisartan (brukes til å behandle høyt blodtrykk)
 - eller andre legemidler, også reseptfrie, som din lege ikke vet om?
- Trenger du vaksiner (levende vaksiner)? Legen din vil i så fall gi råd om hvilke du bør velge.

Graviditet, prevensjon og amming

Prevensjon hos kvinner som bruker Myfenax

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

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

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 overgangsalderen, 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 (prematur ovariesvikt), 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 Myfenax

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 Myfenax.

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

Graviditet og amming

Snakk 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 Myfenax til du har fått snakket med ham eller henne.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Myfenax 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.

Myfenax inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Myfenax

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

Behandlingen din vil startes og overvåkes av en lege som har spesialisert seg innen transplantasjoner.

Den vanlige doseringen for Myfenax er som følger:

Nyretransplantasjon

Voksne

Første dose gis innen 3 døgn etter transplantasjonen. Anbefalt daglig dose er 8 kapsler (2 g virkestoff) tatt som to separate doser, fordelt på 4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om kvelden.

Barn og ungdom (alder 2 til 18 år)

Dosen vil variere avhengig av barnets størrelse. Din lege vil bestemme passende dose basert på kroppsoverflate (lengde og vekt). Anbefalt dose er 600 mg/m² to ganger daglig.

Hjertetransplantasjon

Voksne

Første dose gis innen 5 døgn etter transplantasjonen. Anbefalt daglig dose er 12 kapsler (3 g virkestoff) tatt som to separate doser, fordelt på 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om kvelden.

Barn

Det finnes ingen informasjon om bruk av Myfenax til barn med et hjertetransplantat.

Levertransplantasjon

Voksne

Første dose Myfenax kapsler gis minst 4 døgn etter transplantasjonen, når du er i stand til å svelge legemidler. Anbefalt daglig dose er 12 kapsler (3 g virkestoff) tatt som to separate doser, fordelt på 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om kvelden.

Barn

Det finnes ingen informasjon om bruk av Myfenax til barn med et levertransplantat.

Hvordan Myfenax skal tas

Kapslene svelges hele med et glass vann. Kapslene kan tas med eller uten mat. Kapslene skal ikke åpnes eller knuses. Ødelagte kapsler skal kastes. Unngå at kapselinnholdet kommer i direkte kontakt med hud eller slimhinner. Hvis pulveret ved et uhell kommer i kontakt med hud eller slimhinner, vask grundig med såpe og vann. Munn og øyne skylles grundig med rikelig rent vann.

Behandlingen vil fortsette så lenge du trenger hemming av immunforsvaret, for å forhindre frastøtning av ditt transplanterte organ.

Dersom du tar for mye av Myfenax

Det er viktig å ikke ta for mange kapsler. Kontakt akuttmottaket ved nærmeste sykehus eller lege dersom du har tatt flere kapsler enn du har fått foreskrevet eller dersom du har mistanker om at et barn har svelget noen kapsler.

Dersom du har glemt å ta Myfenax

Hvis du glemmer å ta Myfenax, skal du ta medisinen så snart du husker det, og så fortsette å ta Myfenax til de vanlige tidene.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Myfenax

Ikke slutt å ta Myfenax selv om du føler deg bedre. Det er viktig å fortsette å ta medisinen så lenge legen har anbefalt. Hvis du slutter å ta Myfenax, kan risikoen øke for avstøtning av det transplanterte organet. Du må ikke slutte å ta Myfenax uten samråd med lege.

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.

Rådfør deg med en lege umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene – det kan hende du trenger øyeblikkelig legehjelp:

- du har tegn på en infeksjon, slik som feber eller sår hals
- du har uventede blåmerker eller blødninger
- du har utslett, hevelser i ansiktet, leppene, tungen eller halsen, med pustevansker – det kan hende du har en alvorlig allergisk reaksjon mot legemidlet (slik som anafylaksis, angioødem)
- du har svart eller blodig avføring eller du kaster opp blod eller mørke partikler som ligner på kaffegrut. Dette kan være tegn på blødning i mage eller tarm.

Hyppigheten av visse bivirkninger er avhengig av det transplanterte organet, dvs. noen bivirkninger kan forekomme mer eller mindre ofte avhengig av om dette legemidlet tas for å forhindre at kroppen din avviser et transplantert hjerte eller en transplantert nyre. For klarhetens skyld er hver bivirkning alltid oppført under den høyeste frekvensen.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- bakterie-, virus- og/eller soppinfeksjoner
- alvorlig infeksjon som kan påvirke hele kroppen
- reduksjon i antallet av hvite blodlegemer, blodplater eller røde blodlegemer, som kan gi økt risiko for infeksjoner, blåmerker, blødninger, andpustenhet og svakhet
- blødninger under huden
- økning i antallet av hvite blodlegemer
- for mye syre i kroppen
- høyt nivå av kolesterol og/eller lipider i blodet
- høye sukkernivåer i blodet
- høyt nivå av kalium i blodet, lavt nivå av kalium, magnesium, kalsium og/eller fosfat i blodet
- høyt nivå av urinsyre i blodet, podagra
- rastløshet, unormalt tankemønster, oppfatning og bevissthetsnivå, depresjon, angst, søvnproblemer
- økt muskelspenning, skjelving, tretthet, svimmelhet, hodepine, prikking, stikkende følelse eller nummenhet
- raskere hjerterytme
- lavt/høyt blodtrykk, utvidelse av blodårer
- opphopning av væske i lungene, kortpustethet, hoste
- oppblåst mage
- oppkast, magesmerter, diaré, kvalme
- forstoppelse, fordøyelsesbesvær, luft i magen (flatulens)
- nedsatt appetitt
- forandringer i diverse laboratorieparametere
- betennelse i leveren, gulning av huden og den hvite delen av øynene
- vekst i huden, utslett, akne

- muskelsvakhet
- leddsmerter
- nyreproblemer
- blod i urinen
- feber, kuldefølelse, smerte, svakhetsfølelse og slapphet
- væskeopphopning i kroppen
- del av et indre organ eller vev som buler ut gjennom et svakt punkt i magemusklene
- muskelsmerter, nakke- og ryggsmarter

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- hudkreft, forandringer i huden som ikke er kreft
- unormal og overflødig vekst av vev
- reduksjon i antallet av alle blodlegemer
- godartet forstørrelse av lymfekjertlene, betennelsesendringer i huden (pseudolymfom)
- vekttap
- unormale tanker
- anfall
- endret smaksans
- blodpropp som dannes i en vene
- betennelse i vevet som dekker bukens indre vegg og de fleste bukorganene
- tarmblokkering
- tarmbetennelse som forårsaker magesmerter eller diaré (noen ganger forårsaket av cytomegalovirus), munnsår og/eller magesår og/eller tolvfingertarmsår, betennelse i magesekken, spiserøret og/eller munn og lepper
- raping
- håravfall
- sykdomsfølelse
- overvekst i tannkjøttet
- bukspyttkjertelbetennelse, som forårsaker kraftige smerter i buken og ryggen

Mindre vanlige (kan berøre opp til 1 av 100 personer)

- infeksjoner forårsaket av protozoer
- vekst i lymfevevet inkludert ondartede svulster
- utilstrekkelig produksjon av røde blodlegemer
- alvorlig sykdom i beinmargen
- opphopning av lymfevæske i kroppen
- kortpustethet og hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand hvor luftveiene ikke utvider seg som normalt) eller pulmonær fibrose (arrdannelse i lungene). Snakk med legen din dersom du utvikler vedvarende hoste eller kortpustethet
- reduksjon i antallet av antistoffer i blodet
- alvorlig reduksjon i antallet visse hvite blodlegemer (mulige symptomer er feber, sår hals, hyppige infeksjoner) (agranulocytose)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- forandringer i den indre veggen i tynntarmen (intestinal villøs atrofi)
- alvorlig betennelse i membranen som dekker hjernen og ryggmargen
- alvorlig betennelse i hjertet og dets kamre
- bakterieinfeksjoner som vanligvis fører til en alvorlig lungesykdom (tuberkulose, atypisk mykobakteriell infeksjon)
- alvorlig nyresykdom (BK-virus-assosiert nefropati)
- alvorlig sykdom i sentralnervesystemet (JC-virus-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati)
- reduksjon i antallet av visse hvite blodlegemer (nøytropeni)
- endringer i formen av visse hvite blodlegemer

Ikke slutt å ta medisinen din uten først å ha diskutert dette med legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 Myfenax

Oppbevares utilgjengelig for barn

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blister og kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Myfenax

- Virkestoff er mykofenolatmofetil.
Hver kapsel inneholder 250 mg mykofenolatmofetil.
- Andre innholdsstoffer er:
Kapselinnhold
Pregelatinisert maisstivelse,
Krysskarmellosenatrium,
Povidon K-30,
Magnesiumstearat
Kapselskall
Kappe
Karmin (E132),
Titandioksid (E171),
Gelatin
Hoveddel
Rødt jernoksid (E172),
Gult jernoksid (E172),
Titandioksid (E171),
Gelatin
Svart blekk inneholder: skjellakk, svart jernoksid (E172), propylenglykol og kaliumhydroksid.

Hvordan Myfenax ser ut og innholdet i pakningen

Kapsler, harde:

Hoveddel: ugjennomsiktig karamell, merket med "250", vinkelrett, i svart blekk.

Kappe: ugjennomsiktig lyseblå merket med "M", vinkelrett, i svart blekk.

Myfenax 250 mg harde kapsler er tilgjengelig i PVC/PVdC-aluminium blister i pakningsstørrelser med 100, 300 eller 100x1 kapsler og i multipakninger med 300 (3 pakninger med 100) kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirkere

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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

Myfenax 500 mg tabletter, filmdrasjerte 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.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- 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.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier 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 Myfenax er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Myfenax
3. Hvordan du bruker Myfenax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Myfenax
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Myfenax er og hva det brukes mot

Myfenax er et legemiddel som brukes for å dempe kroppens immunaktivitet.

Myfenax inneholder et virkestoff som heter mykofenolatmofetil.

Myfenax brukes til å forhindre at kroppen din skal frastøte transplantert nyre, hjerte eller lever. Det brukes sammen med andre legemidler med lignende egenskaper (dvs. ciklosporin og kortikosteroider).

2. Hva du må vite før du bruker Myfenax

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, prevensjon og amming» for mer informasjon.

Bruk ikke Myfenax

- dersom du er allergisk overfor mykofenolatmofetil, mykofenolsyre eller noen 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 ikke er sikker, snakk med legen din eller med farmasøyt før du tar Myfenax.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg umiddelbart med lege før du bruker Myfenax:

- 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 opplever noen tegn på infeksjon (f.eks. feber eller sår hals), uvanlige blåmerker og/eller blødning.
- dersom du har, eller har hatt problemer med fordøyelsessystemet, f.eks. magesår.
- dersom du planlegger å bli gravid, eller hvis du eller partneren din blir gravid mens du bruker Myfenax.
- dersom du har en arvelig enzymmangel som Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Myfenax hemmer kroppens forsvarsmekanismer, og du vil derfor ha en økt risiko for å utvikle hudkreft. Du bør derfor begrense tiden du utsetter deg for sollys og ultrafiolett lys (UV-lys) ved å bruke klær som beskytter og solkrem med høy beskyttelsesfaktor.

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

Barn og ungdom

Myfenax brukes hos barn og ungdom (alder 2 til 18 år) mot avstøtningsreaksjon etter nyretransplantasjon.

Myfenax skal ikke brukes hos barn og ungdom (alder 2 til 18 år) mot avstøtningsreaksjon etter hjerte- eller levertransplantasjon.

Myfenax skal ikke brukes hos barn under 2 år. På grunn av begrensede data på sikkerhet og effekt for denne aldersgruppen, kan ingen dosering anbefales.

Andre legemidler og Myfenax

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Hvis du må svare JA på noen av spørsmålene nedenfor, må du diskutere dette med legen din før du begynner å ta Myfenax:

- Tar du for tiden legemidler som inneholder
 - azatioprin eller andre immundempende stoffer (brukes etter transplantasjoner)
 - kolestyramin (mot høyt kolesterol)
 - rimfampicin (antibiotika)
 - syrenøytraliserende midler
 - fosfatbindere (brukes hos pasienter med kronisk nyresvikt for å redusere absorpsjonen av fosfat)
 - antibiotika (brukes til å behandle bakterieinfeksjoner)
 - isavukonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
 - telmisartan (brukes til å behandle høyt blodtrykk)
 - eller andre legemidler, også reseptfrie, som din lege ikke vet om?
- Trenger du vaksiner (levende vaksiner)? Legen din vil i så fall gi råd om hvilke du bør velge.

Graviditet, prevensjon og amming

Prevensjon hos kvinner som bruker Myfenax

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

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

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 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 (prematur ovariesvikt), 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 agenesis (unormal utvikling av livmoren)
- du er et barn eller en ungdom som ikke har fått menstruasjon ennå.

Prevensjon hos menn som bruker Myfenax

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 Myfenax.

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

Graviditet og amming

Snakk 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 Myfenax til du har fått snakket med ham eller henne.

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

Kjøring og bruk av maskiner

Myfenax 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.

Myfenax inneholder natrium

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

3. Hvordan du bruker Myfenax

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

Behandlingen din vil startes og overvåkes av en lege som har spesialisert seg innen transplantasjoner.

Den vanlige doseringen for Myfenax er som følger:

Nyretransplantasjon

Voksne

Første dose gis innen 3 døgn etter transplantasjonen. Anbefalt daglig dose er 4 tabletter (2 g virkestoff) tatt som to separate doser, fordelt på 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om kvelden.

Barn og ungdom (alder 2 til 18 år)

Dosen vil variere avhengig av barnets størrelse. Din lege vil bestemme passende dose basert på kroppsoverflate (lengde og vekt). Anbefalt dose er 600 mg/m² to ganger daglig.

Hjertetransplantasjon

Voksne

Første dose gis innen 5 døgn etter transplantasjonen. Anbefalt daglig dose er 6 tabletter (3 g virkestoff) tatt som to separate doser, fordelt på 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om kvelden.

Barn

Det finnes ingen informasjon om bruk av Myfenax til barn med et hjertetransplantat.

Levertransplantasjon

Voksne

Første dose Myfenax tabletter gis minst 4 døgn etter transplantasjonen, når du er i stand til å svelge legemidler. Anbefalt daglig dose er 6 tabletter (3 g virkestoff) tatt som to separate doser, fordelt på 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om kvelden.

Barn

Det finnes ingen informasjon om bruk av Myfenax til barn med et levertransplantat.

Hvordan Myfenax skal tas

Tablettene svelges hele med et glass vann. Tablettene kan tas med eller uten mat. Tablettene skal ikke deles eller knuses.

Behandlingen vil fortsette så lenge du trenger hemming av immunforsvaret, for å forhindre frastøtning av ditt transplanterte organ.

Dersom du tar for mye av Myfenax

Det er viktig å ikke ta for mange tabletter. Kontakt akuttmottaket ved nærmeste sykehus eller lege dersom du har tatt flere tabletter enn du har fått foreskrevet eller dersom du har mistanker om at et barn har svelget noen tabletter.

Dersom du har glemt å ta Myfenax

Hvis du glemmer å ta Myfenax, skal du ta medisinen så snart du husker det, og så fortsette å ta Myfenax til de vanlige tidene.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Myfenax

Ikke slutt å ta Myfenax selv om du føler deg bedre. Det er viktig å fortsette å ta medisinen så lenge legen har anbefalt. Hvis du slutter å ta Myfenax, kan risikoen øke for avstøtning av det transplanterte organet. Du må ikke slutte å ta Myfenax uten samråd med lege.

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.

Rådfør deg med en lege umiddelbart dersom du merker noen av de følgende alvorlige bivirkningene – det kan hende du trenger øyeblikkelig legehjelp:

- du har tegn på en infeksjon, slik som feber eller sår hals
- du har uventede blåmerker eller blødninger
- du har utslett, hevelser i ansiktet, leppene, tungen eller halsen, med pustevansker – det kan hende du har en alvorlig allergisk reaksjon mot legemidlet (slik som anafylaksis, angioødem)
- du har svart eller blodig avføring eller du kaster opp blod eller mørke partikler som ligner på kaffegrut. Dette kan være tegn på blødning i mage eller tarm.

Hypptigheten av visse bivirkninger er avhengig av det transplanterte organet, dvs. noen bivirkninger kan forekomme mer eller mindre ofte avhengig av om dette legemidlet tas for å forhindre at kroppen din avviser et transplantert hjerte eller en transplantert nyre. For klarhetens skyld er hver bivirkning alltid oppført under den høyeste frekvensen.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- bakterie-, virus- og/eller sopppinfeksjoner
- alvorlig infeksjon som kan påvirke hele kroppen
- reduksjon i antallet av hvite blodlegemer, blodplater eller røde blodlegemer, som kan gi økt risiko for infeksjoner, blåmerker, blødninger, andpustenhet og svakhet
- blødninger under huden
- økning i antallet av hvite blodlegemer
- for mye syre i kroppen
- høyt nivå av kolesterol og/eller lipider i blodet
- høye sukkernivåer i blodet
- høyt nivå av kalium i blodet, lavt nivå av kalium, magnesium, kalsium og/eller fosfat i blodet
- høyt nivå av urinsyre i blodet, podagra
- rastløshet, unormalt tankemønster, oppfatning og bevissthetsnivå, depresjon, angst, søvnproblemer
- økt muskelspenning, skjelving, tretthet, svimmelhet, hodepine, prikking, stikkende følelse eller nummenhet
- raskere hjerterytme
- lavt/høyt blodtrykk, utvidelse av blodårer
- opphopning av væske i lungene, kortpustethet, hoste
- oppblåst mage
- oppkast, magesmerter, diaré, kvalme
- forstoppelse, fordøyelsesbesvær, luft i magen (flatulens)
- nedsatt appetitt
- forandringer i diverse laboratorieparametere
- betennelse i leveren, gulning av huden og den hvite delen av øynene
- vekst i huden, utslett, akne
- muskelsvakhet
- leddsmerter

- nyreproblemer
- blod i urinen
- feber, kuldefølelse, smerte, svakhetsfølelse og slapphet
- væskeoppbygning i kroppen
- del av et indre organ eller vev som buler ut gjennom et svakt punkt i magemusklene
- muskelsmerter, nakke- og ryggsmarter

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- hudkreft, forandringer i huden som ikke er kreft
- unormal og overflødig vekst av vev
- reduksjon i antallet av alle blodlegemer
- godartet forstørrelse av lymfekjertlene, betennelsesendringer i huden (pseudolymfom)
- vekttap
- unormale tanker
- anfall
- endret smaksans
- blodpropp som dannes i en vene
- betennelse i vevet som dekker bukens indre vegg og de fleste bukorganene
- tarmblokkering
- tarmbetennelse som forårsaker magesmerter eller diaré (noen ganger forårsaket av cytomegalovirus), munnsår og/eller magesår og/eller tolvfingertarmsår, betennelse i magesekken, spiserøret og/eller munn og lepper
- raping
- håravfall
- sykdomsfølelse
- overvekt i tannkjøttet
- bukspyttkjertelbetennelse, som forårsaker kraftige smerter i buken og ryggen

Mindre vanlige (kan berøre opp til 1 av 100 personer)

- infeksjoner forårsaket av protozoer
- vekst i lymfevevet inkludert ondartede svulster
- utilstrekkelig produksjon av røde blodlegemer
- alvorlig sykdom i beinmargen
- oppbygning av lymfevæske i kroppen
- kortpustethet og hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand hvor luftveiene ikke utvider seg som normalt) eller pulmonær fibrose (arrdannelse i lungene). Snakk med legen din dersom du utvikler vedvarende hoste eller kortpustethet
- reduksjon i antallet av antistoffer i blodet
- alvorlig reduksjon i antallet visse hvite blodlegemer (mulige symptomer er feber, sår hals, hyppige infeksjoner) (agranulocytose)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- forandringer i den indre veggen i tynntarmen (intestinal villøs atrofi)
- alvorlig betennelse i membranen som dekker hjernen og ryggmargen
- alvorlig betennelse i hjertet og dets kamre
- bakterieinfeksjoner som vanligvis fører til en alvorlig lungesykdom (tuberkulose, atypisk mykobakteriell infeksjon)
- alvorlig nyresykdom (BK-virus-assosiert nefropati)
- alvorlig sykdom i sentralnervesystemet (JC-virus-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati)
- reduksjon i antallet av visse hvite blodlegemer (nøytropeni)
- endringer i formen av visse hvite blodlegemer

Ikke slutt å ta medisinen din uten først å ha diskutert dette med legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i 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 Myfenax

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blister og kartong etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Myfenax

- Virkestoff er mykofenolatmofetil.
Hver tablett inneholder 500 mg mykofenolatmofetil
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K-30
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Tablettdrasjering
Hypromellose (HPMC 2910)
Titandioksid (E171)
Indigotin (E132)
Makrogol (PEG 400)
Talkum
Svart jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

Hvordan Myfenax ser ut og innholdet i pakningen

Filmdrasjerte tabletter

Purpurfarget, oval filmdrasjert tablett, merket med "M500" på en side og glatt på den andre siden.

Myfenax 500 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i PVC/PVdC-aluminium blister i pakningsstørrelser med 50, 100, 150, 50x1 eller 100x1 tabletter og i multipakninger med 150 (3 pakninger med 50) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.

Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Tilvirkere

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSENE

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR-er) 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 markedsføringstillatelsene

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 markedsføringstillatelsene.