

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Kapselns överdel är ljusbrun opak med '250' skrivet i svart bläck.

Kapselns underdel är ljusblå opak med 'M' skrivet i svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mycophenolate mofetil Teva är indicerat som profylax mot akut transplantatavstötning efter allogen njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider hos vuxna och pediatrika patienter (1 till 18 år).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

Njurtransplantation

Behandling bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Rekommenderad dosering till njurtransplanterade patienter är 1 g givet två gånger dagligen (2 g daglig dos).

Hjärttransplantation

Behandling bör initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation. Rekommenderad dosering vid hjärttransplantation är 1,5 g givet två gånger dagligen (3 g daglig dos).

Levertransplantation

Behandling med intravenöst mykofenolatmofetil bör administreras under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt Mycophenolate mofetil Teva så snart det kan tolereras. Rekommenderad oral dosering vid levertransplantation är 1,5 g givet två gånger dagligen (3 g daglig dos).

Pediatrik population (1 till 18 år)

Doseringsinformationen för pediatrika patienter i detta avsnitt gäller för alla orala beredningsformer inom gruppen mykofenolatmofetil, beroende på vad som är lämpligt. Olika orala beredningsformer ska inte bytas ut utan klinisk övervakning.

Rekommenderad initial dos av mykofenolatmofetil till pediatrika patienter efter njur-, hjärt- och levertransplantation är 600 mg/m² (av kroppsytan (BSA)), administrerat oralt, två gånger dagligen (initial total daglig dos får inte överstiga 2 g eller 10 ml av en oral suspension (1 g/5 ml)).

Dos och läkemedelsform ska anpassas individuellt baserat på klinisk bedömning. Om den rekommenderade initiala dosen tolereras väl men inte uppnår kliniskt adekvat immunsuppression hos hjärt- och levertransplanterade pediatrika patienter, kan dosen ökas till 900 mg/m² kroppsytan två gånger dagligen (maximal total daglig dos på 3 g eller 15 ml av en oral suspension (1 g/5 ml)). Den rekommenderade underhållsdosen till njurtransplanterade pediatrika patienter kvarstår på 600 mg/m² två gånger dagligen (maximal total daglig dos är 2 g eller 10 ml av en oral suspension (1 g/5 ml)).

Mykofenolatmofetil pulver till oral suspension (1 g/5 ml) ska ges till patienter som inte kan svälja kapslar och tabletter och/eller med en kroppsytan under 1,25 m² på grund av ökad risk för kvävning. Patienter med en kroppsytan på 1,25 till 1,5 m² kan ges mykofenolatmofetil kapslar i en dos av 750 mg två gånger dagligen (1,5 g daglig dos). Patienter med en kroppsytan större än 1,5 m² kan ges mykofenolatmofetil kapslar eller tabletter i en dos av 1 g två gånger dagligen (2 g daglig dos). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniskt relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkningen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Rekommenderad dos för äldre patienter är 1 g givet två gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g givet två gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

Nedsatt njurfunktion

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) ska doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom. Inga data finns tillgängliga avseende hjärttransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom.

Behandling vid transplantatavstötning

Vuxna

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

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för behandling av första eller refraktär avstötning hos pediatrika transplanterade patienter.

Administreringssätt

Oral användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Eftersom mykofenolatmofetil har uppvisat teratogena effekter hos råttor och kaniner, bör kapslarna inte öppnas eller krossas för att undvika att pulvret i kapslarna inandas eller kommer i direkt kontakt

med hud eller slemhinnor. Vid sådan kontakt ska det berörda området tvättas noggrant med tvål och vatten; ögonen sköljs med rent vatten.

4.3 Kontraindikationer

Mycophenolate mofetil Teva ska inte ges till patienter med överkänslighet mot mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot detta läkemedel har iakttagits (se avsnitt 4.8).

Behandling ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.6).

Behandling ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).

Behandling ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive Mycophenolate mofetil Teva, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel. Som allmänt råd, för att minska risken för hudcancer, bör exponering för solljus och ultraviolett (UV) ljus ske i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med förvärrad njurfunktion eller neurologiska symtom. Mykofenolsyra har en cytostatisk effekt på B- och T-lymfocyter och därför kan ökad allvarlighetsgrad av covid-19 förekomma och lämpliga kliniska åtgärder bör övervägas.

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

Det finns publicerade rapporter om bronkiektasi hos vuxna och barn som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel. I några av fallen resulterade byte från mykofenolatmofetil till ett annat immunsupprimerande läkemedel i att de respiratoriska symtomen

förbättrades. Risken för bronkiektasi kan kopplas samman med hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det finns även isolerade rapporter av interstitiell lungsjukdom och lungfibros, i några fall med dödligt förlopp (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter som utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

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

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

Patienter som behandlas med mykofenolatmofetil ska instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssvikt.

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

Gastrointestinalt

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

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

Interaktioner

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

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

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

Terapeutisk läkemedelsövervakning

Terapeutisk läkemedelsövervakning av MPA kan vara lämplig vid byte av kombinationsbehandling (t.ex. från ciklosporin till takrolimus eller vice versa) eller för att säkerställa adekvat immunsuppression hos patienter med hög immunologisk risk (t.ex. risk för avstötning, behandling med antibiotika, tillägg eller borttag av ett interagerande läkemedel).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Mycket begränsad information efter marknadsintroduktionen tyder på en högre frekvens av följande biverkningar hos patienter under 6 års ålder jämfört med äldre patienter:

- lymfom eller andra maligniteter, särskilt lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation hos hjärttransplanterade patienter.
- sjukdomar i blodet och lymfsystemet inklusive anemi och neutropeni hos hjärttransplanterade patienter. Detta gäller för barn under 6 års ålder jämfört med äldre patienter och jämfört med pediatrika patienter som fått lever-/njurtransplantat. Patienter som tar mykofenolatmofetil ska kontrolleras med avseende på fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, två gånger per månad under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under det första året. Om neutropeni utvecklas kan det vara lämpligt att göra ett uppehåll i behandlingen eller avsluta mykofenolatmofetil.
- gastrointestinala sjukdomar inklusive diarré och kräkningar. Behandlingen ska ges med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig sjukdom i matsmältningssystemet.

Äldre population

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

Teratogena effekter

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

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

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

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

Utbildningsmaterial

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

Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir

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

Antacida och protonpumpshämmare (PPI)

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

Läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation (t.ex. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

Försiktighet bör iakttas med läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation på grund av risken för en minskad effekt av mykofenolatmofetil.

Kolestyramin

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

Ciklosporin A

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

Antibiotika som eliminerar β -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t.ex. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon och penicillinklasser av antibiotika) kan interferera med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation och därför leda till reducerad systemisk exponering för MPA. Information om följande antibiotika är tillgänglig:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra

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

Norfloxacin och metronidazol

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

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

Läkemedel som påverkar glukuronidation (t.ex. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av läkemedel som påverkar glukuronidation av MPA kan ändra exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med mykofenolatmofetil.

Isavukonazol

En ökning av MPA-exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) med 35 % observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig behandling med telmisartan och mykofenolatmofetil resulterade i en ungefärlig 30 % minskning av MPA koncentrationer. Telmisartan ändrar MPAs eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma) uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för uridindifosfat glukuronyltransferasisoform 1A9 (UGT1A9). Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Ganciklovir

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

Orala preventivmedel

Farmakodynamiken och farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte till en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 5.2).

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av mykofenolatmofetil och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA (AUC_{0-12h}) med 18 % till 70 %. Det rekommenderas att koncentrationnivåerna för MPA kontrolleras och att mykofenolatmofetildosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt vid samtidig administrering av rifampicin.

Sevelamer

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

Takrolimus

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

Levande vacciner

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

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

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

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

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

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

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

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- Mikroftalmi;
- Kongenital choroid plexus cysta;
- Septum pellucidum agenesi;

- Agenes av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Begränsade data visar att mykofenolsyra utsöndras i bröstmjölks hos människor. På grund av risken för att mykofenolsyra kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är behandling kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

Män

De begränsade kliniska data som finns tillgängliga tyder inte på en ökad risk för missbildning eller missfall efter att fadern exponerats för mykofenolatmofetil.

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

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

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hade ingen effekt på fertiliteten hos hanrättor vid orala doser upp till 20 mg/kg/dag. Systemexponeringen vid denna dos representerar 2-3 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag hos njurtransplanterade patienter och 1,3-2 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 3 g/dag hos hjärtransplanterade patienter. I en fertilitets- och reproduktionsstudie på honrättor orsakade orala doser på 4,5 mg/kg/dag missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) hos första generationen avkomma i frånvaro av maternell toxicitet. Systemexponeringen vid denna dos var cirka 0,5 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag till njurtransplanterade patienter och cirka 0,3 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen på 3 g/dag till hjärtransplanterade patienter. Inga effekter på fertilitet eller reproduktiva parametrar var uppenbara hos mödrarna eller i nästa generation.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mykofenolatmofetil har en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Behandlingen kan orsaka somnolens, förvirring, yrsel, skakningar och hypotension och därför bör patienter rådas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Diarré (upp till 52,6 %), leukopeni (upp till 45,8 %), bakterieinfektioner (upp till 39,9 %) och kräkningar (upp till 39,1 %) var bland de vanligaste och/eller allvarligaste biverkningarna som associerades med administrering av mykofenolatmofetil i kombination med ciklosporin och kortikosteroider. Det finns också belägg för en ökad frekvens av vissa typer av infektioner (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen är listade i tabell 1, enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) tillsammans med frekvenserna. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). På grund av de stora skillnaderna i frekvens som observerades vid vissa biverkningar över de olika transplantationsindikationerna, presenteras frekvensen separat för njur-, lever och hjärttransplanterade patienter.

Tabell 1 Biverkningar i studier där behandling med mykofenolatmofetil undersökts hos vuxna och ungdomar, eller genom övervakning efter marknadsintroduktionen

Biverkning (MedDRA)			
Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infektioner och infestationer			
Bakterieinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Svampinfektioner	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Protozoainfektioner	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Virusinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			
Benign hudcancer	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Lymfom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Lymfoproliferativ sjukdom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Neoplasm	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hudcancer	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ren erytrocytaplasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Benmärgssvikt	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ekkymos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Leukocytos	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Leukopeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pancytopeni	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Pseudolymfom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition			
Acidos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hyperkolesterolemi	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hyperglykemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperkalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperlipidemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hypokalcemi	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga

Biverkning (MedDRA)			
Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
Hypomagnesemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypofosfatemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hyperurikemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Gikt	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Viktnedgång	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Psykiska störningar			
Förvirringstillstånd	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Depression	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Insomnia	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Agitation	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Ångest	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Onormala tankar	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertoni	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Parestesi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Somnolens	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Tremor	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kramper	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Hjärtat			
Takykardi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkärl			
Hypertension	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypotension	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lymfocele	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ventrombos	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Vasodilatation	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hosta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Utgjutning i lungsäcken	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lungfibros	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen			
Utspänd buk	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Buksmäta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kolit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Minskad aptit	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga

Biverkning (MedDRA)			
Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
Diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspepsi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Esofagit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Rapning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Flatulens	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gastrit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Magsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gingival hyperplasi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ileus	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Munsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Stomatit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Kräkning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Immunsystemet			
Överkänslighet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypogammaglobulinemi	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar			
Ökade alkaliska fosfataser i blodet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ökat laktatdehydrogenas i blodet	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket vanliga
Ökade leverenzymmer	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hepatit	Vanliga	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gulsot	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hud och subkutan vävnad			
Akne	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Alopeci	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hudutslag	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hudhypertrofi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Artralgi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskelsvaghet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Njurar och urinvägar			
Förhöjt blodkreatinin	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjd blodurea	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hematuri	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
Nedsatt njurfunktion	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Asteni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga

Biverkning (MedDRA)			
Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
Frossa	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ödem	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Bråck	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Sjukdomskänsla	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Smärta	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Feber	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4). Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter påvisade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

Infektioner

Alla patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel löper en ökad risk för bakteriella infektioner, virus- och svampinfektioner (vissa med dödligt förlopp), inklusive de som orsakas av opportunistiska patogener och latent virusreakivering. Risken ökar med total immunsuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De allvarligaste infektionerna var sepsis, peritonit, meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. De vanligaste opportunistiska infektionerna hos patienter som erhållit mykofenolatmofetil (2 g eller 3 g/dag) i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, cytomegalovirus (CMV) viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%. Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil.

Blodet och lymfsystemet

Cytopenier, inklusive leukopeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil och kan leda till eller bidra till att infektioner och blödningar uppkommer (se avsnitt 4.4). Agranulocytos och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil, i några fall med dödligt förlopp.

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

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en "vänsterförskjutning" ("left shift") i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar,

vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får mykofenolatmofetil.

Magtarmkanalen

De allvarligaste gastrointestinala biverkningarna var magsår och blödning vilka är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil. Sår i mun och esofagus, magsår, duodenalsår och intestinala sår som ofta kompliceras med blödning liksom blodig kräkning, blodig avföring och blödande former av gastrit och kolit rapporterades ofta i de pivotala kliniska prövningarna. De vanligaste gastrointestinala biverkningarna var dock diarré, illamående och kräkning. Endoskopisk undersökning av patienter med mykofenolatmofetilrelaterad diarré har i enstaka fall visats vara villi intestinales atrofi (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden

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

Medfödda störningar

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och lungfibros hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna.

Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ödem, inklusive perifert ödem, ansiktsödem och skrotumödem, rapporterades mycket ofta i de pivotala prövningarna. Muskuloskeletal smärta såsom myalgi och smärta i nacke och rygg rapporterades också mycket ofta.

Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare har beskrivits efter marknadsintroduktionen som en paradoxal proinflammatorisk reaktion förknippad med mykofenolatmofetil och mykofenolsyra. Denna kännetecknas av feber, artralgi, artrit, muskelsmärta och förhöjning av inflammatoriska markörer. Fallrapporter från litteraturen visade snabb förbättring efter utsättning av läkemedlet.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Typ och frekvens av biverkningar bedömdes i en långtids klinisk prövning som rekryterade 33 pediatrika njurtransplanterade patienter, i åldern 3 år till 18 år, som fick 23 mg/kg peroralt mykofenolatmofetil två gånger dagligen. Sammantaget var säkerhetsprofilen hos dessa 33 barn och ungdomar likartad med det som observerats hos vuxna mottagare av solida organtransplantat.

Liknande observationer gjordes i en annan klinisk prövning vilken rekryterade 100 pediatrika njurtransplanterade patienter i åldern 1 till 18 år. Typ och frekvens av biverkningar hos patienter som fick mykofenolatmofetil 600 mg/m², upp till 1 g/m² peroralt två gånger dagligen var jämförbar med de som observerats hos vuxna patienter som fått 1 g mykofenolatmofetil två gånger dagligen. En sammanfattning av frekvent förekommande biverkningar visas i tabell 2 nedan:

Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar som observerats mer frekvent i en klinisk prövning som undersökt mykofenolatmofetil hos 100 pediatrika njurtransplanterade patienter (ålder/ytabaserad dosering [600 mg/m² upp till 1 g/m² två gånger dagligen])

Biverkning (MedDRA) Organsystem	<6 år (n=33)	6-11 år (n=34)	12-18 år (n=33)
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga (48,5%)	Mycket vanliga (44,1%)	Mycket vanliga (51,5%)
Blodet och lymfsystemet			
Leukopeni	Mycket vanliga (30,3%)	Mycket vanliga (29,4%)	Mycket vanliga (12,1%)
Anemi	Mycket vanliga (51,5%)	Mycket vanliga (32,4%)	Mycket vanliga (27,3%)
Magtarmkanalen			
Diarré	Mycket vanliga (87,9%)	Mycket vanliga (67,6%)	Mycket vanliga (30,3%)
Kräkning	Mycket vanliga (69,7%)	Mycket vanliga (44,1%)	Mycket vanliga (36,4%)

Baserat på begränsade data från undergrupperna (dvs. 33 av de 100 patienterna) var det en högre frekvens av svår diarré (vanlig, 9,1%) och mukokutan candida (mycket vanlig, 21,2%) hos barn under 6 års ålder jämfört med den äldre pediatrika kohorten där inga fall av svår diarré rapporterades (0,0%) och mukokutan candida var vanlig (7,5%).

Genomgång av den tillgängliga medicinska litteraturen på pediatrika patienter med lever- och hjärttransplantat, visar att typ och frekvens av de rapporterade biverkningarna överensstämde med de som observerats hos pediatrika och vuxna patienter efter njurtransplantation.

Mycket begränsade data efter marknadsintroduktionen tyder på en högre frekvens av följande biverkningar hos patienter under 6 års ålder jämfört med äldre patienter (se avsnitt 4.4):

- lymfom och andra maligniteter, särskilt lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation hos hjärttransplanterade patienter
- sjukdomar i blodet och lymfsystemet inklusive anemi och neutropeni hos hjärttransplanterade patienter under 6 års ålder jämfört med äldre patienter och jämfört med pediatrika patienter som fått lever-/njurtransplantat
- gastrointestinala sjukdomar inklusive diarré och kräkning.

Njurtransplanterade patienter under 2 års ålder kan löpa högre risk för infektioner och respiratoriska händelser jämfört med äldre patienter. Dessa data ska emellertid tolkas med försiktighet på grund av ett mycket begränsat antal rapporter efter marknadsintroduktionen som gäller samma patienter som lider av flera infektioner.

I händelse av biverkningar kan tillfällig dosreduktion eller avbrott i behandlingen övervägas om det bedöms vara kliniskt nödvändigt.

Äldre

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion. I de allra flesta av dessa fall rapporterades antingen inga biverkningar eller så var de i linje med läkemedlets kända säkerhetsprofil och hade ett gynnsamt utfall. Enstaka allvarliga biverkningar inklusive ett fatalt fall observerades emellertid efter marknadsintroduktionen.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA06

Verkningsmekanism

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

I tillägg till dess hämning av IMPDH och den resulterande förlusten av lymfocyter påverkar MPA också cellulära "checkpoints" som är ansvariga för den metabola programmeringen av lymfocyter. Det har visats, med användande av humana CD4+ T-celler, att MPA skiftar transkriptionella aktiviteter i lymfocyter från ett proliferativt tillstånd till katabola processer som är relevanta för metabolism och överlevnad och som leder till ett anergiskt tillstånd av T-celler varigenom cellerna blir okänsliga mot dess specifika antigen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningar i plasmakoncentrationen av MPA ca 6-12 timmar efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en ca 40 %-ig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är 97 % av MPA bundet till plasma-albumin.

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

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

Enterohepatisk recirkulation stör korrekt bestämning av MPAs dispositionsparametrar, endast skenbara värden kan indikeras. Hos friska frivilliga och patienter med autoimmuna sjukdomar observerades ungefärliga värden för clearance på 10,6 l/tim respektive 8,27 l/tim och värden för halveringstid på 17 timmar observerades. Hos transplanterade patienter var medelvärden för clearance högre (intervall 11,9-34,9 l/tim) och medelvärden för halveringstid var kortare (5-11 timmar) med liten skillnad mellan njur-, lever- eller hjärtransplanterade patienter. Hos individuella patienter varierade dessa elimineringsparametrar baserat på typ av samtidig behandling med andra immunsuppressiva medel, tid efter transplantation, koncentration av plasmaalbumin och njurfunktion. Dessa faktorer förklarar varför minskad exponering för mykofenolat ses när mykofenolatmofetil administreras tillsammans med ciklosporin (se avsnitt 4.5) och varför plasmakoncentrationerna tenderar att öka över tid jämfört med vad som observeras direkt efter transplantationen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner /grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1,73 m²) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28-75 % högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var i genomsnitt AUC-värdet

för MPAG 3–6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renal utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Inga data finns tillgängliga för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens.

Försenad start av renal transplantatfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros var MPA-glukuronideringsprocessen i levern relativt opåverkad av parenkymal leversjukdom. Effekterna av leversjukdom på dessa processer beror troligen på den särskilda sjukdomen. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär biliär cirros, kan ge en annan effekt.

Pediatrik population

Hos 33 pediatrika njurtransplanterade patienter fastställdes att den dos som förutspåddes ge en AUC_{0-12h} för MPA som var närmast målet för exponering på 27,2 h mg/l var 600 mg/m² och att beräknade doser baserade på uppskattad kroppsytta minskade interindividuell variabilitet (variationskoefficient (CV)) med cirka 10%. Därför föredras dosering baserad på kroppsytta i stället för dosering baserad på kroppsvikt.

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos upp till 55 pediatrika patienter (ålder 1 till 18 år) som efter njurtransplantation givits 600 mg/m² upp till 1 g/m² mykofenolatmofetil peroralt två gånger dagligen. Denna dos åstadkom AUC -värden för MPA som överensstämde med de som sågs hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit mykofenolatmofetil i en dos av 1 g två gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden enligt tabell 3 nedan. AUC -värdena för MPA över de pediatrika åldersgrupperna var desamma i den tidiga och senare perioden efter transplantationen.

För levertransplanterade pediatrika patienter har en öppen studie med avseende på säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik av oralt mykofenolatmofetil inkluderat 7 utvärderbara patienter som samtidigt behandlades med ciklosporin och kortikosteroider. Dosen som förutsågs uppnå en exponering på 58 h·mg/l under den stabila perioden efter transplantation beräknades. Medelvärde $\pm$ SD AUC_{0-12} (justerat till en dos på 600 mg/m²) var 47,0 $\pm$ 21,8 h·mg/l, justerat C_{max} var 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, med en mediantid till maximal koncentration på 0,75 h. För att uppnå målet för AUC_{0-12} på 58 h·mg/l sent efter transplantationen skulle en dos i intervallet 740-806 mg/m² två gånger dagligen därför ha krävts i studiepopulationen.

En jämförelse av dosnormaliserade (till 600 mg/m²) AUC -värden för MPA gjordes hos 12 njurtransplanterade pediatrika patienter under 6 års ålder vid 9 månader efter transplantation med värdena hos 7 levertransplanterade pediatrika patienter [medianålder 17 månader (intervall: 10-60 månader vid inkludering)] vid 6 månader och senare efter transplantation. Jämförelsen visade att AUC -värdena vid samma dos i genomsnitt var 23% lägre hos levertransplanterade pediatrika patienter jämfört med njurtransplanterade pediatrika patienter. Detta överensstämmer med behovet av högre dosering hos vuxna levertransplanterade patienter jämfört med vuxna njurtransplanterade patienter för att uppnå samma exponering.

Hos vuxna transplanterade patienter som fått samma dos av mykofenolatmofetil ses en likartad exponering av MPA bland njurtransplanterade och hjärttransplanterade patienter. I linje med den etablerade likheten i MPA-exponering mellan pediatrika njurtransplanterade patienter och vuxna njurtransplanterade patienter vid deras respektive godkända doser, är slutsatsen av befintliga data att

MPA-exponering med den rekommenderade dosen är likartad hos pediatrika hjärttransplanterade patienter och vuxna hjärttransplanterade patienter.

Tabell 3 Medelvärde för beräknade farmakokinetiska parametrar för MPA utifrån ålder och tid efter transplantationen (njure)

Åldersgrupp (n)	Justerad $C_{\max}$ mg/l ^A medel $\pm$ SD	Justerad AUC_{0-12} h·mg/l medel $\pm$ SD (KI) ^A
Dag 7		
< 6 år (17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8-31,9)
6 - < 12 år (16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3-39,2)
12-18 år (21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3-30,3) ^D
p-värde ^B	-	-
< 2 år ^C (6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2-27,8)
> 18 år (141)		27,2 $\pm$ 11,6
Månad 3		
< 6 år (15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6 - < 12 år (14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12-18 år (17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-värde ^B	-	-
< 2 år ^C (4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
> 18 år (104)		50,3 $\pm$ 23,1
Månad 9		
< 6 år (12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6 - < 12 år (11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12-18 år (14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-värde ^B	0,004	-
< 2 år ^C (4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
> 18 år (70)		53,5 $\pm$ 18,3

AUC_{0-12h} =area under kurvan för plasmakoncentrationstid 0 till 12 tim; KI=konfidensintervall; $C_{\max}$ =maximal koncentration; MPA=mykofenolsyra; SD=standardavvikelse; n=antal patienter.

^A I de pediatrika åldersgrupperna justeras $C_{\max}$ och AUC_{0-12h} till en dos på 600 mg/m²: (95% konfidensintervall (KI) endast för AUC_{0-12h} dag 7); i den vuxna gruppen justeras AUC_{0-12h} till en dos på 1 g.

^B p-värdet representerar det kombinerade p-värdet för de tre större pediatrika åldersgrupperna och noteras endast om signifikant (p < 0,05).

^C Åldersgruppen <2 år är en delgrupp av åldersgruppen <6 år: inga statistiska jämförelser gjordes.

^D n=20.

^E Data för en patient fanns inte tillgängliga på grund av provtagningsfel.

^F n=16.

Äldre

Farmakokinetiken för mykofenolatmofetil och dess metaboliter har inte visat sig förändras hos äldre patienter (≥ 65 år) jämfört med yngre transplanterade patienter.

Patienter som tar orala preventivmedel

En studie på samtidig behandling med mykofenolatmofetil (1 g 2 gånger dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg och 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg och 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av mykofenolatmofetil på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke-transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunsuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av luteiniserings hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte i en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råttor, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos.

Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 4.8).

Miljöriskbedömning

Studier avseende miljöriskbedömning har visat att den aktiva substansen MPA kan utgöra en risk för grundvattnet via strandfiltrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapslar innehåll

Förgelatiniserad majsstärkelse

Povidon K-30

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Kapselhölje

Överdel

Indigokarmin (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatin

Underdel

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatin

Svart bläck innehållande: shellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol och kaliumhydroxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparenta PVC/PVdC-aluminiumblistor om 100 eller 300 eller 100 x 1 kapslar per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och annan hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 februari 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Svagt lila, ovala, filmdragerade, präglade med 'M500' på ena sidan och den andra sidan tom.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mycophenolate mofetil Teva är indicerat som profylax mot akut transplantatavstötning efter allogen njur-, hjärt- eller levertransplantation i kombination med ciklosporin och kortikosteroider hos vuxna och pediatrika patienter (1 till 18 år).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

Njurtransplantation

Behandling bör initieras inom 72 timmar efter transplantation. Rekommenderad dosering till njurtransplanterade patienter är 1 g givet två gånger dagligen (2 g daglig dos).

Hjärttransplantation

Behandling bör initieras inom 5 dygn efter hjärttransplantation. Rekommenderad dosering vid hjärttransplantation är 1,5 g givet två gånger dagligen (3 g daglig dos).

Levertransplantation

Behandling med intravenöst mykofenolatmofetil bör administreras under de första 4 dagarna efter levertransplantation. Därefter ges oralt mykofenolatmofetil så snart det kan tolereras. Rekommenderad oral dosering vid levertransplantation är 1,5 g givet två gånger dagligen (3 g daglig dos).

Pediatrik population (1 till 18 år)

Doseringsinformationen för pediatrika patienter i detta avsnitt gäller för alla orala beredningsformer inom gruppen mykofenolatmofetil, beroende på vad som är lämpligt. Olika orala beredningsformer ska inte bytas ut utan klinisk övervakning.

Rekommenderad initial dos av mykofenolatmofetil till pediatrika patienter efter njur-, hjärt- och levertransplantation är 600 mg/m^2 (av kroppsytan (BSA)) administrerat oralt, två gånger dagligen (initial total daglig dos får inte överstiga 2 g eller 10 ml av en oral suspension (1 g/5 ml)).

Dos och läkemedelsform ska anpassas individuellt baserat på klinisk bedömning. Om den rekommenderade initiala dosen tolereras väl men inte uppnår kliniskt adekvat immunsuppression hos hjärt- och levertransplanterade pediatrika patienter, kan dosen ökas till 900 mg/m² kroppsytta två gånger dagligen (maximal total daglig dos på 3 g, eller 15 ml av en oral suspension (1 g/5 ml)). Den rekommenderade underhållsdosen till njurtransplanterade pediatrika patienter kvarstår på 600 mg/m² två gånger dagligen (maximal total daglig dos är 2 g eller 10 ml av en oral suspension (1 g/5 ml)).

Mykofenolatmofetil pulver till oral suspension (1 g/5 ml) ska ges till patienter som inte kan svälja kapslar och tabletter och/eller med en kroppsytta under 1,25 m² på grund av ökad risk för kvävning. Patienter med en kroppsytta på 1,25 till 1,5 m² kan ges mykofenolatmofetil kapslar i en dos av 750 mg två gånger dagligen (1,5 g daglig dos). Patienter med en kroppsytta större än 1,5 m² kan ges mykofenolatmofetil kapslar eller tabletter i en dos av 1 g två gånger dagligen (2 g daglig dos). Eftersom vissa biverkningar uppträder oftare i denna åldersgrupp (se avsnitt 4.8) jämfört med hos vuxna, kan tillfällig dosreduktion eller ett avbrott i behandlingen behöva göras; hänsyn måste då tas till kliniska relevanta faktorer inkluderande allvarlighetsgraden av biverkningen.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Rekommenderad dos för äldre patienter är 1 g två gånger dagligen vid njurtransplantation och 1,5 g givet två gånger dagligen vid hjärt- eller levertransplantation.

Nedsatt njurfunktion

Vid njurtransplantation på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1.73 m²), ska doseringar överskridande 1 g två gånger dagligen undvikas, förutom under tiden omedelbart efter transplantationen. Dessa patienter bör övervakas noggrant. Ingen dosjustering behövs för patienter som uppvisar försenad transplantatfunktion postoperativt (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga avseende hjärt- eller levertransplanterade patienter med kronisk njurinsufficiens.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs hos njurtransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom. Inga data finns tillgängliga avseende hjärttransplanterade patienter med allvarlig parenkymal leversjukdom.

Behandling vid transplantatavstötning

Vuxna

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

Pediatrik population

Inga data finns tillgängliga för behandling av första eller refraktär avstötning hos pediatrika transplanterade patienter.

Administreringssätt

Oral användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

4.3 Kontraindikationer

Mycophenolate mofetil Teva ska inte ges till patienter med överkänslighet mykofenolatmofetil, mykofenolsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Överkänslighetsreaktioner mot detta läkemedel har iakttagits (se avsnitt 4.8).

Behandling ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder högeffektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).

Behandling ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att resultatet från ett graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.6).

Behandling ska inte användas vid graviditet förutom om det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).

Behandling ska inte ges till kvinnor som ammar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Neoplasmer

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive Mycophenolate mofetil Teva, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.8). Risken förefaller vara relaterad till intensiteten och durationen av immunsuppressionen snarare än till användningen av något specifikt medel. Som allmänt råd, för att minska risken för hudcancer, bör exponering för solljus och ultraviolett (UV) ljus ske i begränsad omfattning genom användning av skyddande kläder och solskydd med hög skyddsfaktor.

Infektioner

Patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriell, svamp, virus och protozoer), infektioner med dödligt förlopp och sepsis (se avsnitt 4.8). Sådana infektioner inkluderar latent viral reaktivering såsom hepatit B- eller hepatit C-reaktivering och infektioner orsakade av polyomavirus (BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Fall av hepatit på grund av reaktivering av hepatit B eller hepatit C har rapporterats hos patienter som är bärare och som behandlats med immunsuppressiva läkemedel. Dessa infektioner är ofta relaterade till en hög total immunsuppressiv belastning och kan leda till allvarliga eller livshotande tillstånd som läkare bör beakta som differentialdiagnos hos immunsupprimerade patienter med förvärrad njurfunktion eller neurologiska symtom. Mykofenolsyra har en cytostatisk effekt på B- och T-lymfocyter och därför kan ökad allvarlighetsgrad av covid-19 förekomma och lämpliga kliniska åtgärder bör övervägas.

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

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

utvecklar kvarstående pulmonella symtom, såsom hosta och dyspné, ska undersökas.

Blodet och immunsystemet

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

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

Patienter som behandlas med mykofenolatmofetil ska instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller annan manifestation av benmärgssvikt.

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

Gastrointestinalt

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

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

Interaktioner

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

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

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

Terapeutisk läkemedelsövervakning

Terapeutisk läkemedelsövervakning av MPA kan vara lämplig vid byte av kombinationsbehandling (t.ex. från ciklosporin till takrolimus eller vice versa) eller för att säkerställa adekvat

immunsuppression hos patienter med hög immunologisk risk (t.ex. risk för avstötning, behandling med antibiotika, tillägg eller borttag av ett interagerande läkemedel).

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Mycket begränsad information efter marknadsintroduktionen tyder på en högre frekvens av följande biverkningar hos patienter under 6 års ålder jämfört med äldre patienter:

- lymfom eller andra maligniteter, särskilt lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation hos hjärtransplanterade patienter.
- sjukdomar i blodet och lymfsystemet inklusive anemi och neutropeni hos hjärtransplanterade patienter. Detta gäller för barn under 6 års ålder jämfört med äldre patienter och jämfört med pediatrika patienter som fått lever-/njurtransplantat.
Patienter som tar mykofenolatmofetil ska kontrolleras med avseende på fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, två gånger per månad under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under det första året. Om neutropeni utvecklas kan det vara lämpligt att göra ett uppehåll i behandlingen eller avsluta mykofenolatmofetil.
- gastrointestinala sjukdomar inklusive diarré och kräkningar.
Behandlingen ska ges med försiktighet till patienter med aktiv och allvarlig sjukdom i matsmältningssystemet.

Äldre population

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

Teratogena effekter

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

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

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

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att tillhandahålla ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker

varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen startar samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om den teratogena risken och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

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

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aciklovir

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

Antacida och protonpumpshämmare (PPI)

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

Läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation (t.ex. kolestyramin, ciklosporin A, antibiotika)

Försiktighet bör iakttas med läkemedel som påverkar enterohepatisk recirkulation på grund av risken för en minskad effekt av mykofenolatmofetil.

Kolestyramin

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

Ciklosporin A

Farmakokinetiken för ciklosporin A (CsA) påverkas ej av mykofenolatmofetil.

Om däremot CsA-behandling avbryts vid samtidig behandling med Mycophenolate mofetil Teva, bör en 30 %-ig ökning av AUC för MPA förväntas. CsA interfererar med MPAs enterohepatiska recirkulation, vilket resulterar i minskad MPA-exponering med 30-50 % hos njurtransplanterade

patienter som behandlades med mykofenolatmofetil och CsA jämfört med patienter som fick sirolimus eller belatacept och jämförbara doser med mykofenolatmofetil (se även avsnitt 4.4). Omvänt bör förändringar i MPA-exponering förväntas när patienter byter från CsA till ett immunsuppressivt läkemedel som inte interfererar med MPAs enterohepatiska kretslopp.

Antibiotika som eliminerar β -glukuronidasproducerande bakterier i tarmen (t.ex. aminoglykosid, cefalosporin, fluorokinolon och penicillinklasser av antibiotika) kan interferera med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation och därför leda till reducerad systemisk exponering för MPA. Information om följande antibiotika är tillgänglig:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus klavulansyra

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

Norfloxacin och metronidazol

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

Trimetoprim/sulfametoxazol

Ingen effekt på MPAs biotillgänglighet observerades.

Läkemedel som påverkar glukuronidation (t.ex. isavukonazol, telmisartan)

Samtidig administrering av läkemedel som påverkar glukuronidation av MPA kan ändra exponeringen för MPA. Försiktighet rekommenderas därför när dessa läkemedel administreras samtidigt med mykofenolatmofetil.

Isavukonazol

En ökning av MPA-exponeringen ($AUC_{0-\infty}$) med 35 % observerades med samtidig administrering av isavukonazol.

Telmisartan

Samtidig behandling med telmisartan och mykofenolatmofetil resulterade i en ungefärlig 30% minskning av MPA koncentrationer. Telmisartan ändrar MPAs eliminering genom att öka PPAR gamma (peroxisomproliferatoraktiverad receptor gamma) uttrycket, vilket i sin tur resulterar i ett ökat uttryck och aktivitet för uridindifosfat glukuronyltransferas isoform 1A9 (UGT1A9). Vid jämförelser av andelen transplantatavstötningar, andelen transplantatförluster eller biverkningsprofilerna hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil med eller utan samtidig behandling med telmisartan, sågs inga kliniska konsekvenser av farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner.

Ganciklovir

Baserat på resultat av en enkeldosstudie av rekommenderade doser oralt mykofenolatmofetil och intravenöst ganciklovir och de kända effekterna av njurfunktionsnedsättning på farmakokinetiken av mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.2) och ganciklovir är det förmoda att samtidig tillförsel av dessa substanser (som båda utsöndras via renal tubulär sekretion) kan resultera i förhöjning av MPAG- och ganciklovirkoncentrationerna. Någon påtaglig förändring av farmakokinetiken för MPA förväntas inte

och justering av mykofenolatmofetildosen krävs inte. För patienter med nedsatt njurfunktion och samtidig tillförsel av mykofenolatmofetil och ganciklovir, eller deras prodrugs t.ex. valganciklovir, ska dosrekommendationerna för ganciklovir observeras och patienterna följas noga.

Orala preventivmedel

Farmakodynamiken och farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte till en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 5.2).

Rifampicin

Hos patienter som inte tar ciklosporin resulterade samtidig administrering av mykofenolatmofetil och rifampicin i en minskning av exponeringen av MPA (AUC_{0-12h}) med 18 % till 70 %. Det rekommenderas att koncentrationnivåerna för MPA kontrolleras och att mykofenolatmofetildosen anpassas därefter, för att upprätthålla klinisk effekt vid samtidig administrering av rifampicin.

Sevelamer

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

Takrolimus

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

Levande vacciner

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Potentiella interaktioner

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

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

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

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

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

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

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

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

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

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Begränsade data visar att mykofenolsyra utsöndras i bröstmjölk hos människor. På grund av risken för att mykofenolsyra kan ge upphov till allvarliga biverkningar hos ammade barn, är behandling kontraindicerat hos ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

Män

De begränsade kliniska data som finns tillgängliga tyder inte på en ökad risk för missbildning eller missfall efter att fadern exponerats för mykofenolatmofetil.

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

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

Fertilitet

Mykofenolatmofetil hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor vid orala doser upp till 20 mg/kg/dag. Systemexponeringen vid denna dos representerar 2-3 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag hos njurtransplanterade patienter och 1,3-2 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 3 g/dag hos hjärttransplanterade patienter. I en fertilitets- och reproduktionsstudie på hanråttor orsakade orala doser på 4,5 mg/kg/dag missbildningar (inkluderande anoftalmi, agnati och hydrocephalus) hos första generationen avkomma i frånvaro av maternell toxicitet. Systemexponeringen vid denna dos var cirka 0,5 gånger den kliniska exponeringen vid rekommenderad klinisk dos på 2 g/dag till njurtransplanterade patienter och cirka 0,3 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade kliniska dosen på 3 g/dag till hjärttransplanterade patienter. Inga effekter på fertilitet eller reproduktiva parametrar var uppenbara hos mödrarna eller i nästa generation.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mykofenolatmofetil har en måttlig påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Behandlingen kan orsaka somnolens, förvirring, yrsel, skakningar och hypotension och därför bör patienter rådas att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

Diarré (upp till 52,6 %), leukopeni (upp till 45,8 %), bakterieinfektioner (upp till 39,9 %) och kräkningar (upp till 39,1 %) var bland de vanligaste och/eller allvarligaste biverkningarna som associerades med administrering av mykofenolatmofetil i kombination med ciklosporin och kortikosteroider. Det finns också belägg för en ökad frekvens av vissa typer av infektioner (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen är listade i tabell 1, enligt MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) tillsammans med frekvenserna. Motsvarande

frekvenskategori för varje biverkning baseras på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). På grund av de stora skillnaderna i frekvens som observerades vid vissa biverkningar över de olika transplantationsindikationerna, presenteras frekvensen separat för njur-, lever och hjärtransplanterade patienter.

Tabell 1 Biverkningar i studier där behandling med mykofenolatmofetil undersökts hos vuxna och ungdomar, eller genom övervakning efter marknadsintroduktionen

Biverkning (MedDRA)			
Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärtransplantat
	Frekvens	Frekvens	Frekvens
Infektioner och infestationer			
Bakterieinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Svampinfektioner	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Protozoinfektioner	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Virusinfektioner	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)			
Benign hudcancer	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Lymfom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Lymfoproliferativ sjukdom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Neoplasm	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hudcancer	Vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet			
Anemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ren erytrocytaplasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Benmärgssvikt	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ekkymos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Leukocytos	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Leukopeni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pancytopeni	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Pseudolymfom	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Trombocytopeni	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition			
Acidos	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hyperkolesterolemi	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hyperglykemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperkalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hyperlipidemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Hypokalcemi	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hypokalemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypomagnesemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypofosfatemi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Hyperurikemi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga

Biverkning (MedDRA)			
Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
Gikt	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Viktnedgång	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Psykiska störningar			
Förvirringstillstånd	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Depression	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Insomnia	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Agitation	Mindre vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Ångest	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Onormala tankar	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Yrsel	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypertoni	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Parestesi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Somnolens	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Tremor	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kramper	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Dysgeusi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Hjärtat			
Takykardi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Blodkär			
Hypertension	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hypotension	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lymfocele	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Ventrombos	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Vasodilatation	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Bronkiektasi	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Hosta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspné	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Interstitiell lungsjukdom	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Utgjutning i lungsäcken	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Lungfibros	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Magtarmkanalen			
Utspänd buk	Vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Buksmärta	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Kolit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Förstoppning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Minskad aptit	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Diarré	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Dyspepsi	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Esofagit	Vanliga	Vanliga	Vanliga

Biverkning (MedDRA)			
Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
Rapning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
Flatulens	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gastrit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gastrointestinal blödning	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Magsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Gingival hyperplasi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ileus	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Munsår	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Illamående	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Pankreatit	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Stomatit	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Kräkning	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Immunsystemet			
Överkänslighet	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hypogammaglobulinemi	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar			
Ökade alkaliska fosfataser i blodet	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Ökat laktatdehydrogenas i blodet	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket vanliga
Ökade leverenzymmer	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hepatit	Vanliga	Mycket vanliga	Mindre vanliga
Hyperbilirubinemi	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Gulsot	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
Hud och subkutan vävnad			
Akne	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Alopeci	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Hudutslag	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hudhypertrofi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Artralgi	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Muskelsvaghet	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
Njurar och urinvägar			
Förhöjt blodkreatinin	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Förhöjd blodurea	Mindre vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Hematuri	Mycket vanliga	Vanliga	Vanliga
Nedsatt njurfunktion	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Asteni	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Frossa	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Ödem	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Bräck	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga

Biverkning (MedDRA)			
Klassificering av organsystem	Njurtransplantat	Levertransplantat	Hjärttransplantat
Sjukdomskänsla	Vanliga	Vanliga	Vanliga
Smärta	Vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Feber	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Maligniteter

Vid kombinationsterapi med immunsupprimerande läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil, finns en ökad risk för utveckling av lymfom och andra maligniteter, särskilt hudmaligniteter (se avsnitt 4.4). Säkerhetsdata efter 3 års behandling av njur- och hjärttransplanterade patienter påvisade inga oväntade förändringar i incidens av maligniteter jämfört med säkerhetsdata efter 1 år. Levertransplanterade patienter har följts upp åtminstone under 1 år, men mindre än 3 år.

Infektioner

Alla patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel löper en ökad risk för bakteriella infektioner, virus- och svampinfektioner (vissa med dödligt förlopp), inklusive de som orsakas av opportunistiska patogener och latent virusreakivering. Risken ökar med total immunsuppressiv belastning (se avsnitt 4.4). De allvarligaste infektionerna var sepsis, peritonit, meningit, endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. De vanligaste opportunistiska infektionerna hos patienter som erhållit mykofenolatmofetil (2 g eller 3 g/dag) i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade njur-, hjärt- eller levertransplantationsstudier och som följts upp åtminstone under 1 år var mukokutan candidainfektion, cytomegalovirus (CMV) viremi/syndrom och Herpes simplex. Andelen av patienter med CMV viremi/syndrom var 13,5%.

Fall av BK-virus associerad nefropati, liksom fall av JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolatmofetil.

Blodet och lymfsystemet

Cytopenier, inklusive leukopeni, anemi, trombocytopeni och pancytopeni är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil och kan leda till eller bidra till att infektioner och blödningar uppkommer (se avsnitt 4.4). Agranulocytos och neutropeni har rapporterats, därför rekommenderas regelbunden kontroll av patienter som får mykofenolatmofetil (se avsnitt 4.4). Fall av aplastisk anemi och benmärgssvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil, i några fall med dödligt förlopp.

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

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

Magtarmkanalen

De allvarligaste gastrointestinala biverkningarna var magsår och blödning vilka är kända risker som associeras med mykofenolatmofetil. Sår i mun och esofagus, magsår, duodenalsår och intestinala sår som ofta kompliceras med blödning liksom blodig kräkning, blodig avföring och blödande former av gastrit och kolit rapporterades ofta i de pivotala kliniska prövningarna. De vanligaste gastrointestinala biverkningarna var dock diarré, illamående och kräkning. Endoskopisk undersökning av patienter med mykofenolatmofetilrelaterad diarré har i enstaka fall visats vara villi intestinales atrofi (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner inklusive angioneurotiskt ödem och anafylaktisk reaktion har rapporterats.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden

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

Medfödda störningar

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Det har förekommit isolerade rapporter om interstitiell lungsjukdom och lungfibros hos patienter som behandlats med mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel, i några fall med dödligt förlopp. Det har också förekommit rapporter om bronkiektasi hos barn och vuxna.

Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som fått mykofenolatmofetil i kombination med andra immunsupprimerande läkemedel.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Ödem, inklusive perifert ödem, ansiktsödem och skrotumödem, rapporterades mycket ofta i de pivotala prövningarna. Muskuloskeletal smärta såsom myalgi och smärta i nacke och rygg rapporterades också mycket ofta.

Akut inflammatoriskt syndrom associerat med de novo purinsynteshämmare har beskrivits efter marknadsintroduktionen som en paradoxal proinflammatorisk reaktion förknippad med mykofenolatmofetil och mykofenolsyra. Denna kännetecknas av feber, artralgi, artrit, muskelvärk och förhöjning av inflammatoriska markörer. Fallrapporter från litteraturen visade snabb förbättring efter utsättning av läkemedlet.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Typ och frekvens av biverkningar bedömdes i en långtids klinisk prövning som rekryterade 33 pediatriska njurtransplanterade patienter, i åldern 3 år till 18 år, som fick 23 mg/kg peroralt mykofenolatmofetil två gånger dagligen. Sammantaget var säkerhetsprofilen hos dessa 33 barn och ungdomar likartad med det som observerats hos vuxna mottagare av solida organtransplantat.

Liknande observationer gjordes i en annan klinisk prövning vilken rekryterade 100 pediatriska njurtransplanterade patienter i åldern 1 till 18 år. Typ och frekvens av biverkningar hos patienter som fick mykofenolatmofetil 600 mg/m², upp till 1 g/m² peroralt två gånger dagligen var jämförbar med de som observerats hos vuxna patienter som fått 1 g mykofenolatmofetil två gånger dagligen. En sammanfattning av frekvent förekommande biverkningar visas i tabell 2 nedan:

Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar som observerats mer frekvent i en klinisk prövning som undersökt mykofenolatmofetil hos 100 pediatrika njurtransplanterade patienter (ålder/ytabaserad dosering [600 mg/m² upp till 1 g/m² två gånger dagligen])

Biverkning (MedDRA) Organsystem	<6 år (n=33)	6-11 år (n=34)	12-18 år (n=33)
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga (48,5%)	Mycket vanliga (44,1%)	Mycket vanliga (51,5%)
Blodet och lymfsystemet			
Leukopeni	Mycket vanliga (30,3%)	Mycket vanliga (29,4%)	Mycket vanliga (12,1%)
Anemi	Mycket vanliga (51,5%)	Mycket vanliga (32,4%)	Mycket vanliga (27,3%)
Magtarmkanalen			
Diarré	Mycket vanliga (87,9%)	Mycket vanliga (67,6%)	Mycket vanliga (30,3%)
Kräkning	Mycket vanliga (69,7%)	Mycket vanliga (44,1%)	Mycket vanliga (36,4%)

Baserat på begränsade data från undergrupperna (dvs. 33 av de 100 patienterna) var det en högre frekvens av svår diarré (vanlig, 9,1%) och mukokutan candida (mycket vanlig, 21,2%) hos barn under 6 års ålder jämfört med den äldre pediatrika kohorten där inga fall av svår diarré rapporterades (0,0%) och mukokutan candida var vanlig (7,5%).

Genomgång av den tillgängliga medicinska litteraturen på pediatrika patienter med lever- och hjärtransplantat, visar att typ och frekvens av de rapporterade biverkningarna överensstämde med de som observerats hos pediatrika och vuxna patienter efter njurtransplantation.

Mycket begränsade data efter marknadsintroduktionen tyder på en högre frekvens av följande biverkningar hos patienter under 6 års ålder jämfört med äldre patienter (se avsnitt 4.4):

- lymfom och andra maligniteter, särskilt lymfoproliferativ sjukdom efter transplantation hos hjärtransplanterade patienter
- sjukdomar i blodet och lymfsystemet inklusive anemi och neutropeni hos hjärtransplanterade patienter under 6 års ålder jämfört med äldre patienter och jämfört med pediatrika patienter som fått lever-/njurtransplantat
- gastrointestinala sjukdomar inklusive diarré och kräkning.

Njurtransplanterade patienter under 2 års ålder kan löpa högre risk för infektioner och respiratoriska händelser jämfört med äldre patienter. Dessa data ska emellertid tolkas med försiktighet på grund av ett mycket begränsat antal rapporter efter marknadsintroduktionen som gäller samma patienter som lider av flera infektioner.

I händelse av biverkningar kan tillfällig dosreduktion eller avbrott i behandlingen övervägas om det bedöms vara kliniskt nödvändigt.

Äldre

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Rapporter om överdosering med mykofenolatmofetil har inkommit från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion. I de allra flesta av dessa fall rapporterades antingen inga biverkningar eller så var de i linje med läkemedlets kända säkerhetsprofil och hade ett gynnsamt utfall. Enstaka allvarliga biverkningar inklusive ett fatalt fall observerades emellertid efter marknadsintroduktionen.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

I tillägg till dess hämning av IMPDH och den resulterande förlusten av lymfocyter påverkar MPA också cellulära "checkpoints" som är ansvariga för den metabola programmeringen av lymfocyter. Det har visats, med användande av humana CD4+ T-celler, att MPA skiftar transkriptionella aktiviteter i lymfocyter från ett proliferativt tillstånd till katabola processer som är relevanta för metabolism och överlevnad och som leder till ett anergiskt tillstånd av T-celler varigenom cellerna blir okänsliga mot dess specifika antigen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

På grund av den enterohepatiska recirkulationen observeras vanligtvis sekundära ökningar i plasmakoncentrationen av MPA ca 6-12 tim efter doseringen. Vid samtidig behandling med kolestyramin (4 g tre gånger dagligen) ses en ca 40 %-ig reduktion av AUC-värdet för MPA vilket tyder på en signifikant enterohepatisk recirkulation. Vid terapeutiska plasmakoncentrationer är 97 % av MPA bundet till plasma-albumin.

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

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

Enterohepatisk recirkulation stör korrekt bestämning av MPAs dispositionsparametrar, endast skenbara värden kan indikeras. Hos friska frivilliga och patienter med autoimmuna sjukdomar observerades ungefärliga värden för clearance på 10,6 l/tim respektive 8,27 l/tim och värden för halveringstid på 17 timmar observerades. Hos transplanterade patienter var medelvärden för clearance högre (intervall 11,9-34,9 l/tim) och medelvärden för halveringstid var kortare (5-11 timmar) med liten skillnad mellan njur-, lever- eller hjärtransplanterade patienter. Hos individuella patienter varierade dessa elimineringsparametrar baserat på typ av samtidig behandling med andra immunsuppressiva medel, tid efter transplantation, koncentration av plasmaalbumin och njurfunktion. Dessa faktorer förklarar varför minskad exponering för mykofenolat ses när mykofenolatmofetil administreras tillsammans med ciklosporin (se avsnitt 4.5) och varför plasmakoncentrationerna tenderar att öka över tid jämfört med vad som observeras direkt efter transplantationen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie (6 försökspersoner/ grupp) uppvisade personer med uttalad kronisk njurinsufficiens (glomerulär filtration < 25 ml/min/1.73 m²) genomsnittliga AUC-värden i plasma för MPA som var 28-75% högre än motsvarande medelvärden hos personer med mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer. Efter en engångsdos var i genomsnitt AUC-värdet för MPAG 3-6 gånger högre hos personer med uttalad kronisk njurinsufficiens än hos personer med

mindre uttalad njurfunktionsnedsättning eller hos friska personer, vilket överensstämmer med den kända renala utsöndringen av MPAG. Kinetikstudier vid upprepad dosering har ej gjorts på patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens. Inga data finns tillgängliga för hjärt- eller levertransplanterade patienter med uttalad kronisk njurinsufficiens.

Försenad start av renal transplantatfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros var MPA-glukuronideringsprocessen i levern relativt opåverkad av parenkymal leversjukdom. Effekterna av leversjukdom på dessa processer beror troligen på den särskilda sjukdomen. Leversjukdom som framförallt är förknippad med gallskada, såsom primär gallcirros, kan ge en annan effekt.

Pediatrisk population

Hos 33 pediatrika njurtransplanterade patienter fastställdes att den dos som förutspåddes ge en AUC_{0-12h} för MPA som var närmast målet för exponering på 27,2 h mg/l var 600 mg/m² och att beräknade doser baserade på uppskattad kroppsytta minskade interindividuell variabilitet (variationskoefficient (CV)) med cirka 10%. Därför föredras dosering baserad på kroppsytta i stället för dosering baserad på kroppsvikt.

Farmakokinetiska parametrar utvärderades hos upp till 55 pediatrika patienter (ålder 1 till 18 år) som efter njurtransplantation givits 600 mg/m² upp till 1 g/m² mykofenolatmofetil peroralt två gånger dagligen. Denna dos åstadkom AUC -värden för MPA som överensstämde med de som sågs hos vuxna njurtransplanterade patienter som erhållit mykofenolatmofetil i en dos av 1 g två gånger dagligen i den tidiga och senare posttransplantationsperioden enligt tabell 3 nedan. AUC -värdena för MPA över de pediatrika åldersgrupperna var desamma i den tidiga och senare perioden efter transplantationen.

För levertransplanterade pediatrika patienter har en öppen studie med avseende på säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik av oralt mykofenolatmofetil inkluderat 7 utvärderbara patienter som samtidigt behandlades med ciklosporin och kortikosteroider. Dosen som förutsågs uppnå en exponering på 58 h mg/l under den stabila perioden efter transplantation beräknades. Medelvärde $\pm$ SD AUC_{0-12} (justerat till en dos på 600 mg/m²) var 47,0 $\pm$ 21,8 h mg/l, justerat C_{max} var 14,5 $\pm$ 4,21 mg/l, med en mediantid till maximal koncentration på 0,75 h. För att uppnå målet för AUC_{0-12} på 58 h·mg/l sent efter transplantationen skulle en dos i intervallet 740-806 mg/m² två gånger dagligen därför ha krävts i studiepopulationen.

En jämförelse av dosnormaliserade (till 600 mg/m²) AUC -värden för MPA gjordes hos 12 njurtransplanterade pediatrika patienter under 6 års ålder vid 9 månader efter transplantation med värdena hos 7 levertransplanterade pediatrika patienter [medianålder 17 månader (intervall: 10-60 månader vid inkludering)] vid 6 månader och senare efter transplantation. Jämförelsen visade att AUC -värdena vid samma dos i genomsnitt var 23% lägre hos levertransplanterade pediatrika patienter jämfört med njurtransplanterade pediatrika patienter. Detta överensstämmer med behovet av högre dosering hos vuxna levertransplanterade patienter jämfört med vuxna njurtransplanterade patienter för att uppnå samma exponering.

Hos vuxna transplanterade patienter som fått samma dos av mykofenolatmofetil ses en likartad exponering av MPA bland njurtransplanterade och hjärttransplanterade patienter. I linje med den etablerade likheten i MPA-exponering mellan pediatrika njurtransplanterade patienter och vuxna njurtransplanterade patienter vid deras respektive godkända doser, är slutsatsen av befintliga data att MPA-exponering med den rekommenderade dosen är likartad hos pediatrika hjärttransplanterade patienter och vuxna hjärttransplanterade patienter.

Tabell 3 Medelvärde för beräknade farmakokinetiska parametrar för MPA utifrån ålder och tid efter transplantationen (njure)

Åldersgrupp (n)		Justerad $C_{\max}$ mg/l ^A medel $\pm$ SD	Justerad AUC_{0-12} h·mg/l medel $\pm$ SD (KI) ^A
Dag 7			
<6 år	(17)	13,2 $\pm$ 7,16	27,4 $\pm$ 9,54 (22,8-31,9)
6 - <12 år	(16)	13,1 $\pm$ 6,30	33,2 $\pm$ 12,1 (27,3-39,2)
12-18 år	(21)	11,7 $\pm$ 10,7	26,3 $\pm$ 9,14 (22,3-30,3) ^D
p-värde ^B		-	-
<2 år ^C	(6)	10,3 $\pm$ 5,80	22,5 $\pm$ 6,68 (17,2-27,8)
18 år	(141)		27,2 $\pm$ 11,6
Månad 3			
<6 år	(15)	22,7 $\pm$ 10,1	49,7 $\pm$ 18,2
6 - <12 år	(14) ^E	27,8 $\pm$ 14,3	61,9 $\pm$ 19,6
12-18 år	(17)	17,9 $\pm$ 9,57	53,6 $\pm$ 20,2 ^F
p-värde ^B		-	-
<2 år ^C	(4)	23,8 $\pm$ 13,4	47,4 $\pm$ 14,7
>18 år	(104)		50,3 $\pm$ 23,1
Månad 9			
<6 år	(12)	30,4 $\pm$ 9,16	60,9 $\pm$ 10,7
6 - <12 år	(11)	29,2 $\pm$ 12,6	66,8 $\pm$ 21,2
12-18 år	(14)	18,1 $\pm$ 7,29	56,7 $\pm$ 14,0
p-värde ^B		0,004	-
<2 år ^C	(4)	25,6 $\pm$ 4,25	55,8 $\pm$ 11,6
>18 år	(70)		53,5 $\pm$ 18,3

AUC_{0-12h} =area under kurvan för plasmakoncentrationstid 0 till 12 tim; KI=konfidensintervall; $C_{\max}$ =maximal koncentration; MPA=mykofenolsyra; SD=standardavvikelse; n=antal patienter.

^A I de pediatrika åldersgrupperna justeras $C_{\max}$ och AUC_{0-12h} till en dos på 600 mg/m²: (95% konfidensintervall (KI) endast för AUC_{0-12h} dag 7); i den vuxna gruppen justeras AUC_{0-12h} till en dos på 1 g.

^B p-värdet representerar de kombinerade p-värdena för de tre större pediatrika åldersgrupperna och noteras endast om signifikant (p <0,05).

^C Åldersgruppen <2 år är en delgrupp av åldersgruppen <6 år: inga statistiska jämförelser gjordes.

^D n=20.

^E Data för en patient fanns inte tillgängliga på grund av provtagningsfel.

^F n=16.

Äldre

Farmakokinetiken för mykofenolatmofetil och dess metaboliter har inte visat sig förändras hos äldre patienter (≥ 65 år) jämfört med yngre transplanterade patienter.

Patienter som tar orala preventivmedel

En studie på samtidig behandling med mykofenolatmofetil (1 g två gånger dagligen) och orala preventivmedel i kombination innehållande etinylestradiol (0,02 mg och 0,04 mg) och levonorgestrel (0,05 mg och 0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05 mg till 0,10 mg) visade ingen kliniskt relevant påverkan av mykofenolatmofetil på den hämmande effekten på ägglossningen av de orala preventivmedlen. Denna studie genomfördes på 18 icke-transplanterade kvinnor (som inte fick andra immunsuppressiva medel) under 3 på varandra följande menstruationscykler. Serumnivåerna av luteiniserings hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och progesteron påverkades inte signifikant. Farmakokinetiken för orala preventivmedel påverkades inte i en kliniskt relevant grad av samtidig behandling med mykofenolatmofetil (se också avsnitt 4.5).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Toxikologiska studier utförda med mykofenolatmofetil på råttor, mus, hund och apa visade företrädesvis effekter på de hematopoetiska och lymfoida systemen. Dessa effekter uppträdde vid systemexponeringar som var lika eller mindre än den kliniska exponeringen vid rekommenderad dos (2 g/dygn) för mottagare av njurtransplantat. Gastrointestinala effekter iaktogs på hund vid systemexponering som var lika eller mindre än exponeringen vid rekommenderad dos.

Gastrointestinala och renala effekter liknande de som uppträder vid dehydrering observerades på apa vid högsta dosnivå (systemexponering lika eller högre än klinisk exponering). Mykofenolatmofetils prekliniska toxicitetsprofil stämmer väl överens med de biverkningar som observerats i det kliniska prövningsprogrammet (se avsnitt 4.8).

Miljöriskbedömning

Studier avseende miljöriskbedömning har visat att den aktiva substansen MPA kan utgöra en risk för grundvattnet via strandfiltrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Povidon K-30
Magnesiumstearat
Kroskarmellosnatrium

Tabletthölje

Hypromellos (HPMC 2910)
Titandioxid (E171)
Macrogol (PEG 400)
Talk
Indigokarmin (E132)
Järnoxid svart (E172)
Järnoxid röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparenta PVC/PVdC aluminiumblister om 50 eller 150 eller 50 x 1 tabletter per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 februari 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 19 november 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Ungern

Pharmachemie B.V
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

- **Riskhanteringsplan**

Ej relevant.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

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

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning i varje medlemsstat där Mycophenolate mofetil Teva marknadsförs ska förse hälso- och sjukvårdspersonal och patienter som förväntas förskriva, lämna ut

eller använda Mycophenolate mofetil Teva med följande utbildningspaket:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Information till patienter

Utbildningsmaterialet till hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla:

- Produktresumé
- Vägledning till hälso- och sjukvårdspersonal

Informationen till patienter ska innehålla:

- Bipacksedel
- Vägledning till patienter

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

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

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

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

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

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

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapslar, hårda
mykofenolatmofetil

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

Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.

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

100 kapslar
300 kapslar
100x 1 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Mycophenolate mofetil Teva kapslar ska hanteras försiktigt.
Kapslarna får ej öppnas eller krossas.
Substansen i kapslarna får ej inandas eller komma i kontakt med huden.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapslar

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTERFOLIE****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapslar, hårda
mykofenolatmofetil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

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

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmdragerade tabletter
mykofenolatmofetil

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

Varje tablett innehåller 500 mg mykofenolatmofetil.

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

50 tablets
150 tablets
50 x 1 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Mycophenolate mofetil Teva filmdragerade tabletter ska hanteras försiktigt.
Tabletterna får ej krossas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmdragerade tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTERFOLIE****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmdragerade tabletter
mykofenolatmofetil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hårda kapslar mykofenolatmofetil

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

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

I denna bipacksedel finner du information om

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

1. Vad Mycophenolate mofetil Teva är och vad det används för

Mycophenolate mofetil Teva tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel.

Den aktiva substansen i det här läkemedlet heter mykofenolatmofetil.

Mycophenolate mofetil Teva kapslar används för att hindra kroppen från att avstöta transplanterad njure, hjärta eller lever hos vuxna och barn.

Mycophenolate mofetil Teva används tillsammans med andra läkemedel med liknande funktion (t.ex. ciklosporin och steroider).

2. Vad du behöver veta innan du tar Mycophenolate mofetil Teva

VARNING

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

Din läkare kommer att prata med dig och ge dig skriftlig information, i synnerhet om de effekter mykofenolat har på foster. Läs informationen noggrant och följ instruktionerna.

Om du inte förstår dessa instruktioner till fullo, be läkaren förklara dem igen innan du tar mykofenolat. Se även ytterligare information i detta avsnitt under "Varningar och försiktighet" och "Användning av preventivmedel, graviditet och amning".

Ta inte Mycophenolate mofetil Teva

- om du är allergisk mot mykofenolatmofetil, mykofenolatsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är kvinna och kan bli gravid och inte har uppvisat ett negativt graviditetstest innan du får ditt första recept, eftersom mykofenolat orsakar fosterskador och missfall.
- om du är gravid, planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid.
- om du inte använder effektivt preventivmedel (se "Användning av preventivmedel, graviditet och amning").
- om du ammar.

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

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för din läkare innan du påbörjar behandling med Mycophenolate mofetil Teva:

- om du är äldre än 65 år eftersom du kan ha en ökad risk för att utveckla biverkningar såsom vissa virusinfektioner, blödning i mag- tarmkanalen och ödem i lungorna jämfört med yngre patienter.
- om du upplever några tecken på infektion (t ex feber, halsont), oväntade blåmärken och/eller blödning.
- om du har eller har haft några matsmältningsproblem, t ex. magsår.
- om du planerar att bli gravid eller blir gravid under tiden du eller din partner använder Mycophenolate mofetil Teva.
- om du har en ärftlig enzymbrist såsom Lesch-Nyhan eller Kelley-Seegmiller syndrom.

Mycophenolate mofetil Teva minskar kroppens försvarsmekanismer, därför finns en ökad risk för hudcancer. Av det skälet ska du undvika sol- och ultraviolett (UV)-ljus genom att ha skyddande kläder och använda solskyddande medel med hög skyddsfaktor.

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

Barn och ungdomar

Barn, särskilt barn under 6 års ålder, kan vara mer benägna än vuxna att få vissa biverkningar. Det inkluderar diarré, kräkning, infektioner, färre röda blodkroppar, färre vita blodkroppar och möjligen lymf cancer eller hudcancer.

Kapslarna är endast lämpliga för barn som kan svälja fasta läkemedel utan risk för kvävning.

Läkemedlet ska därför endast ges i enlighet med läkarens ordination.

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan användning om du är osäker på något gällande ditt barns behandling.

Andra läkemedel och Mycophenolate mofetil Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du svarar ja på någon av följande frågor, var vänlig och ta kontakt med din läkare innan du inleder behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva kapslar:

- Tar du något läkemedel som innehåller:
 - azatioprin eller något annat läkemedel som nedsätter ditt immunförsvar (dessa kan ibland ges efter en transplantation)
 - kolestyramin (används vid behandling av förhöjt kolesterol)
 - rifampicin (antibiotika)
 - syrabindande medel eller protonpumpshämmare (används för problem med syra i magen såsom matsmältningsproblem)
 - fosfatbindande läkemedel (används av patienter med kronisk njursvikt för att minska upptaget av fosfat)
 - antibiotika (används för att behandla bakterieinfektioner)
 - isavukonazol (används för att behandla svampinfektioner)
 - telmisartan (används för att behandla högt blodtryck)
 - eller något annat läkemedel (inklusive sådana läkemedel som du kan köpa receptfritt) som din läkare inte vet om?
- Behöver du en vaccination (levande vaccin)? Din läkare måste ge dig råd om vad som gäller för dig.

Användning av preventivmedel, graviditet och amning

Användning av preventivmedel hos kvinnor som tar Mycophenolate mofetil Teva

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

- innan du påbörjar behandling med Mycophenolate mofetil Teva
- under hela behandlingstiden med Mycophenolate mofetil Teva
- under 6 veckor efter avslutad behandling med Mycophenolate mofetil Teva

Tala med din läkare om vilken preventivmetod som lämpar sig bäst för dig. Det beror på din egen situation. Två former av preventivmetoder är att föredra eftersom det minskar risken för oavsiktlig graviditet. **Kontakta omedelbart din läkare om du tror att ditt preventivmedel inte fungerat eller om du har glömt att ta dina p-piller.**

Du kan inte bli gravid om något av följande tillstånd gäller för dig:

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

Användning av preventivmedel hos män som tar Mycophenolate mofetil Teva

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

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

Graviditet och amning

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

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

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

Mycophenolate mofetil Teva har måttlig inverkan på din förmåga att framföra motorfordon och använda verktyg eller maskiner. Om du känner dig dåsig, avdomnad eller förvirrad, tala med din läkare eller sjuksköterska och framför inte motorfordon eller använd inte några verktyg eller maskiner förrän du känner dig bättre.

Mycophenolate mofetil Teva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hård kapsel, dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Mycophenolate mofetil Teva

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

Din behandling påbörjas och övervakas av en läkare som är specialist på transplantationer.

Det vanligaste sättet att ta Mycophenolate mofetil Teva är följande:

Vid njurtransplantation

Vuxna

Den första dosen ges inom 72 timmar efter transplantationen. Den rekommenderade dagliga dosen är 8 kapslar (2 g av den aktiva substansen), som uppdelas på 2 doser per dag. Detta innebär att man ska ta 4 kapslar på morgonen och 4 kapslar på kvällen.

Barn:

Kapslarna är endast lämpliga för barn som kan svälja fasta läkemedel utan risk för kvävning. Läkemedlet ska därför endast ges i enlighet med läkarens ordination. Tala med din läkare eller apotekspersonal innan användning om du är osäker.

Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.

Ditt barns läkare kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta – mätt som kvadratmeter eller m^2). Rekommenderad initial dos är 600 mg/m^2 två gånger dagligen. Den rekommenderade underhållsdosen kvarstår på 600 mg/m^2 två gånger dagligen (maximal total daglig dos på 2 g). Dosen ska anpassas individuellt baserat på läkarens bedömning.

Vid hjärttransplantation

Vuxna

Den första dosen ges inom 5 dagar efter transplantationen. Den rekommenderade dagliga dosen är 12 kapslar (3 g av den aktiva substansen), som uppdelas på 2 doser per dag. Detta innebär att man tar 6 kapslar på morgonen och 6 kapslar på kvällen.

Barn

Kapslarna är endast lämpliga för barn som kan svälja fasta läkemedel utan risk för kvävning. Läkemedlet ska därför endast ges i enlighet med läkarens ordination. Tala med din läkare eller apotekspersonal innan användning om du är osäker.

Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.

Ditt barns läkare kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta – mätt som kvadratmeter eller m^2). Den rekommenderade initiala dosen är 600 mg/m^2 två

gångar dagligen. Dosen ska anpassas individuellt baserat på läkarens bedömning. Om dosen tolereras väl kan den vid behov ökas till 900 mg/m² två gånger dagligen (maximal total daglig dos på 3 g).

Vid levertransplantation

Vuxna

Den första dosen av oralt Mycophenolate mofetil Teva kommer du att få tidigast 4 dagar efter transplantationen och när du klarar av att svälja läkemedel. Den rekommenderade dagliga dosen är 12 kapslar (3 g av den aktiva substansen), som uppdelas på 2 doser per dag. Detta innebär att man tar 6 kapslar på morgonen och 6 kapslar på kvällen.

Barn

Kapslarna är endast lämpliga för barn som kan svälja fasta läkemedel utan risk för kvävning. Läkemedlet ska därför endast ges i enlighet med läkarens ordination. Tala med din läkare eller apotekspersonal innan användning om du är osäker.

Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.

Ditt barns läkare kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta – mätt som kvadratmeter eller "m²"). Den rekommenderade initiala dosen är 600 mg/m² två gånger dagligen. Dosen ska anpassas individuellt baserat på läkarens bedömning. Om dosen tolereras väl kan den vid behov ökas till 900 mg/m² två gånger dagligen (maximal total daglig dos på 3 g).

Administreringssätt

Svälj dina kapslar hela tillsammans med ett glas vatten. Du kan ta dem med eller utan mat. Bryt eller krossa ej kapslarna och använd inte kapslar som är öppna eller delade. Undvik kontakt med pulver från trasiga kapslar. Om en kapsel bryts av misstag, tvätta genast huden med tvål och vatten på de ställen som kan ha kommit i kontakt med pulvret. Om du får in pulver från bruten kapsel i ögon eller mun, skölj noggrant med mycket rinnande vatten.

Behandlingen ska fortsätta så länge du behöver förebygga bortstötning av det transplanterade organet.

Om du har tagit för stor mängd av Mycophenolate mofetil Teva

Det är viktigt att inte ta för många kapslar. Om du har tagit fler kapslar än vad du blivit ordinerad eller om någon annan av misstag tagit ditt läkemedel, ska läkare eller sjukhus genast uppsökas.

Om du har glömt att ta Mycophenolate mofetil Teva

Om du har glömt att ta läkemedlet någon gång, ta din dos så snart du kommer ihåg. Fortsätt sedan att ta dina doser på de vanliga tiderna.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Mycophenolate mofetil Teva

Sluta inte ta Mycophenolate mofetil Teva även om du känner dig bättre. Det är viktigt att du fortsätter med din medicinering så länge som din läkare har ordinerat. Risken för avstötning av det transplanterade organet kan öka om din behandling med Mycophenolate mofetil Teva avbryts. Sluta inte ta ditt läkemedel om inte din läkare säger till dig att göra det.

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

- du får tecken på infektion såsom feber eller halsont
- du får oväntade blåmärken eller blödning

- du får utslag, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg, med andningsbesvär – du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot läkemedlet (såsom anafylaxi, angioödem)
- du får svart eller blodig avföring eller om du hostar blod eller mörka partiklar som ser ut som kaffesump. Detta kan vara tecken på blödning i magsäcken eller tarmarna.

Frekvensen av vissa biverkningar beror på det transplanterade organet, dvs. vissa biverkningar kan uppkomma mer eller mindre ofta beroende på om detta läkemedel tas för att hindra kroppen från att stöta av ett transplanterat hjärta eller en transplanterad njure. För tydlighets skull anges varje biverkning alltid under dess högsta frekvens.

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- bakterie-, virus- och/eller svampinfektioner
- allvarlig infektion som kan påverka hela kroppen
- minskning av antalet vita blodkroppar, blodplättar eller röda blodkroppar, vilket kan ge ökad risk för infektioner, blåmärken, blödningar, andfåddhet och svaghet
- blödning under huden
- ökning av antalet vita blodkroppar
- för mycket syra i kroppen
- hög nivå av kolesterol och/eller fetter i blodet
- hög nivå av socker i blodet
- hög nivå av kalium i blodet, låg nivå av kalium, magnesium, kalcium och/eller fosfat i blodet
- hög nivå av urinsyra i blodet, gikt
- rastlöshet, avvikelser i tankar, uppfattning (perception) och medvetandenivå, depression, ångest, sömnsvårigheter
- ökad spänning i musklerna, skakning, sömnighet, yrsel, huvudvärk, pirningar, stickningar eller domningar
- snabbare hjärtslag
- lågt/högt blodtryck, utvidgning av blodkärl
- vätskeansamling i lungorna, andnöd, hosta
- uppsvälld mage
- kräkningar, magsmärtor, diarré, illamående.
- förstoppning, matsmältningsbesvär, gaser i magen
- nedsatt aptit
- förändringar av olika laboratorievärden
- inflammation i levern, gulfärgning av hud och ögonvitor
- utväxt på huden, utslag, akne
- muskelsvaghet
- ledvärk
- njurproblem
- blod i urinen
- feber, förkylningskänsla, smärta, sjukdomskänsla, svaghets- och matthetskänsla
- vätskeansamling i kroppen
- del av ett inre organ eller vävnad som buktar ut genom en svag punkt i bukmusklerna
- muskelvärk, hals- och ryggvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- hudcancer, icke-cancerartad utväxt på huden
- onormal och kraftig vävnadstillväxt
- minskning av alla typer av blodkroppar
- godartad (benign) förstoring av lymfkörtlar, inflammatoriska förändringar på huden (pseudolymfom)
- viktnedgång
- onormalt tänkande

- krampanfall
- förändrat smaksinne
- blodpropp som bildas i en ven
- inflammation i hinnan som täcker bukväggens insida och de flesta organ i buken
- tarmblockering
- inflammation i tjocktarmen, vilket orsakar magsmärtor eller diarré (ibland orsakat av cytomegalovirus), sår i munnen och/eller magsäcken och/eller tolvfingertarmen, inflammation i magsäcken, matstrupen och/eller mun och läppar
- rapningar
- håravfall
- sjukdomskänsla
- förstoring av tandköttet
- inflammation i bukspottkörteln, vilket orsakar svår smärta i buk och rygg.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- protozoinfektioner
- tillväxt av lymfatisk vävnad, inklusive maligna tumörer
- otillräcklig produktion av röda blodkroppar
- allvarliga sjukdomar i benmärgen
- ansamling av lymfvätska i kroppen
- andnöd, hosta vilket kan bero på bronkiektasi (ett tillstånd där luftvägarna är onormalt utvidgade) eller pulmonell fibros (ärrbildning i lungorna). Tala om för din läkare om du utvecklar kvarstående hosta eller andnöd
- minskning av antalet antikroppar i blodet
- allvarlig minskning av vissa typer av vita blodkroppar (mögliga symtom är feber, halsont, täta infektioner) (agranulocytos).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- förändringar på tunntarmens insida (villi intestinales atrofi)
- allvarlig inflammation i det membran som täcker hjärnan och ryggmärgen
- allvarlig inflammation i hjärtat och hjärtklaffar
- bakterieinfektioner, som oftast leder till allvarlig lungsjukdom (tuberkulos, atypisk mykobakterieinfektion)
- allvarlig njursjukdom (BK-virus associerad nefropati)
- allvarlig sjukdom i centrala nervsystemet (JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati)
- minskning av vissa typer av vita blodkroppar (neutropeni)
- förändring av formen på vissa vita blodkroppar.

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Barn, särskilt barn under 6 års ålder, kan vara mer benägna än vuxna att få vissa biverkningar. Det inkluderar diarré, kräkning, infektioner, färre röda blodkroppar, färre vita blodkroppar och möjligen lymfcancer eller hudcancer.

Sluta inte att ta ditt läkemedel utan att först diskutera det med din läkare.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Mycophenolate mofetil Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mykofenolatmofetil.
Varje kapsel innehåller 250 mg mykofenolatmofetil.
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselinnehåll
Pregelatiniserad majsstärkelse
Povidon K-30
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat
Kapselhölje
Överdel
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)
Gelatin
Underdel
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin
Svart bläck innehållande: shellack, svart järnoxid (E172), propylenglykol och kaliumhydroxid

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hårda kapslar:

Överdel: ljusbrun opak med '250' skrivet i svart bläck

Underdel: ljusblå opak med 'M' skrivet i svart bläck

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hårda kapslar finns i PVC/PVdC aluminiumblister i förpackningsstorlek om 100 eller 300 eller 100 x 1 kapslar per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

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

Ungern

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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

Bipacksedel: Information till patienten

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmdragerade tabletter mykofenolatmofetil

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

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

I denna bipacksedel finner du information om

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

1. Vad Mycophenolate mofetil Teva är och vad det används för

Mycophenolate mofetil Teva tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel.

Den aktiva substansen i det här läkemedlet heter mykofenolatmofetil.

Mycophenolate mofetil Teva tabletter används för att hindra kroppen från att avstöta transplanterad njure, hjärta eller lever hos vuxna och barn. Mycophenolate mofetil Teva används tillsammans med andra läkemedel med liknande funktion (t.ex. ciklosporin och steroider).

2. Vad du behöver veta innan du tar Mycophenolate mofetil Teva

VARNING

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

Din läkare kommer att prata med dig och ge dig skriftlig information, i synnerhet om de effekter mykofenolat har på foster. Läs informationen noggrant och följ instruktionerna.

Om du inte förstår dessa instruktioner till fullo, be läkaren förklara dem igen innan du tar mykofenolat. Se även ytterligare information i detta avsnitt under "Varningar och försiktighet" och "Användning av preventivmedel, graviditet och amning".

Ta inte Mycophenolate mofetil Teva

- om du är allergisk mot mykofenolatmofetil, mykofenolatsyra eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är kvinna och kan bli gravid och inte har uppvisat ett negativt graviditetstest innan du får ditt första recept, eftersom mykofenolat orsakar fosterskador och missfall.
- om du är gravid, planerar att bli gravid eller tror att du kan vara gravid.
- om du inte använder effektivt preventivmedel (se "Användning av preventivmedel, graviditet och amning").
- om du ammar.

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

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för din läkare innan du påbörjar behandling med Mycophenolate mofetil Teva:

- om du är äldre än 65 år eftersom du kan ha en ökad risk för att utveckla biverkningar såsom vissa virusinfektioner, blödning i mag-tarmkanalen och ödem i lungorna jämfört med yngre patienter.
- om du upplever tecken på infektion (t ex feber, halsont), oväntade blåmärken och/eller blödning.
- om du har eller har haft några matsmältningsproblem, t ex. magsår.
- om du planerar att bli gravid eller blir gravid under tiden du eller din partner använder Mycophenolate mofetil Teva
- om du har en ärftlig enzymbrist såsom Lesch-Nyhan eller Kelley-Seegmiller syndrom.

Mycophenolate mofetil Teva minskar kroppens försvarsmekanismer, därför finns en ökad risk för hudcancer. Av det skälet ska du undvika sol- och ultraviolett (UV)-ljus genom att ha skyddande kläder och använda solskyddande medel med hög skyddsfaktor.

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

Barn och ungdomar

Barn, särskilt barn under 6 års ålder, kan vara mer benägna än vuxna att få vissa biverkningar. Det inkluderar diarré, kräkning, infektioner, färre röda blodkroppar, färre vita blodkroppar och möjligen lymf cancer eller hudcancer.

Tabletterna är endast lämpliga för barn som kan svälja fasta läkemedel utan risk för kvävning.

Läkemedlet ska därför endast ges i enlighet med läkarens ordination.

Tala med din läkare eller apotekspersonal innan användning om du är osäker på något gällande ditt barns behandling.

Andra läkemedel och Mycophenolate mofetil Teva

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du svarar ja på någon av följande frågor, var vänlig och ta kontakt med din läkare innan du inleder behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva tabletter:

- Tar du något läkemedel som innehåller:
 - azatioprin eller något annat läkemedel som nedsätter ditt immunförsvar (dessa kan ibland ges efter en transplantation)
 - kolestyramin (används vid behandling av förhöjt kolesterol)
 - rifampicin (antibiotika)
 - syrabindande medel eller protonpumpshämmare (används för problem med syra i magen såsom matsmältningsproblem)
 - fosfatbindande läkemedel (används av patienter med kronisk njursvikt för att minska upptaget av fosfat)
 - antibiotika (används för att behandla bakterieinfektioner)
 - isavukonazol (används för att behandla svampinfektioner)
 - telmisartan (används för att behandla högt blodtryck)
 - eller något annat läkemedel (inklusive sådana läkemedel som du kan köpa receptfritt) som din läkare inte vet om?
- Behöver du en vaccination (levande vaccin)? Din läkare måste ge dig råd om vad som gäller för dig.

Användning av preventivmedel, graviditet och amning

Användning av preventivmedel hos kvinnor som tar Mycophenolate mofetil Teva

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

- innan du påbörjar behandling med Mycophenolate mofetil Teva
- under hela behandlingstiden med Mycophenolate mofetil Teva
- under 6 veckor efter avslutad behandling med Mycophenolate mofetil Teva

Tala med din läkare om vilken preventivmetod som lämpar sig bäst för dig. Det beror på din egen situation. Två former av preventivmetoder är att föredra eftersom det minskar risken för oavsiktlig graviditet. **Kontakta omedelbart din läkare om du tror att ditt preventivmedel inte fungerat eller om du har glömt att ta dina p-piller.**

Du kan inte bli gravid om något av följande tillstånd gäller för dig:

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

Användning av preventivmedel hos män som tar Mycophenolate mofetil Teva

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

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

Graviditet och amning

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

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

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

Mycophenolate mofetil Teva har måttlig inverkan på din förmåga att framföra motorfordon och använda verktyg eller maskiner. Om du känner dig dåsig, avdomnad eller förvirrad, tala med din läkare eller sjuksköterska och framför inte motorfordon eller använd inte några verktyg eller maskiner förrän du känner dig bättre.

Mycophenolate mofetil Teva innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Mycophenolate mofetil Teva

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

Din behandling påbörjas och övervakas av en läkare som är specialist på transplantationer.

Det vanligaste sättet att ta Mycophenolate mofetil Teva är följande:

Vid njurtransplantation

Vuxna

Den första dosen ges inom 72 timmar efter transplantationen. Den rekommenderade dagliga dosen är 4 tabletter (2 g av den aktiva substansen), som uppdelas på 2 doser per dag. Detta innebär att man ska ta 2 tabletter på morgonen och 2 tabletter på kvällen.

Barn

Tabletterna är endast lämpliga för barn som kan svälja fasta läkemedel utan risk för kvävning. Läkemedlet ska därför endast ges i enlighet med läkarens ordination. Tala med din läkare eller apotekspersonal innan användning om du är osäker.

Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.

Ditt barns läkare kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta – mätt som kvadratmeter eller "m²"). Rekommenderad initial dos är 600 mg/m² två gånger dagligen. Den rekommenderade underhållsdosen kvarstår på 600 mg/m² två gånger dagligen (maximal total daglig dos på 2 g). Dosen ska anpassas individuellt baserat på läkarens bedömning.

Vid hjärttransplantation

Vuxna

Den första dosen ges inom 5 dagar efter transplantationen. Den rekommenderade dagliga dosen är 6 tabletter (3 g av den aktiva substansen), som uppdelas på 2 doser per dag. Detta innebär att man tar 3 tabletter på morgonen och 3 tabletter på kvällen.

Barn

Tabletterna är endast lämpliga för barn som kan svälja fasta läkemedel utan risk för kvävning. Läkemedlet ska därför endast ges i enlighet med läkarens ordination. Tala med din läkare eller apotekspersonal innan användning om du är osäker.

Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.

Ditt barns läkare kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta – mätt som kvadratmeter eller "m²"). Den rekommenderade initiala dosen är 600 mg/m² två

gångar dagligen. Dosen ska anpassas individuellt baserat på läkarens bedömning. Om dosen tolereras väl kan den vid behov ökas till 900 mg/m² två gånger dagligen (maximal total daglig dos på 3 g).

Vid levertransplantation

Vuxna

Den första dosen av oralt Mycophenolate mofetil Teva kommer du att få tidigast 4 dagar efter transplantationen och när du klarar av att svälja läkemedel. Den rekommenderade dagliga dosen är 6 tabletter (3 g av den aktiva substansen), som uppdelas på 2 doser per dag. Detta innebär att man tar 3 tabletter på morgonen och 3 tabletter på kvällen.

Barn

Tabletterna är endast lämpliga för barn som kan svälja fasta läkemedel utan risk för kvävning. Läkemedlet ska därför endast ges i enlighet med läkarens ordination. Tala med din läkare eller apotekspersonal innan användning om du är osäker.

Dosen som ges kan variera beroende på barnets storlek.

Ditt barns läkare kommer att bestämma den mest lämpliga dosen baserat på ditt barns längd och vikt (kroppsyta – mätt som kvadratmeter eller "m²"). Den rekommenderade initiala dosen är 600 mg/m² två gånger dagligen. Dosen ska anpassas individuellt baserat på läkarens bedömning. Om dosen tolereras väl kan den vid behov ökas till 900 mg/m² två gånger dagligen (maximal total daglig dos på 3 g).

Administreringssätt

Svälj dina tabletter hela tillsammans med ett glas vatten. Du kan ta dem med eller utan mat. Du ska inte bryta eller krossa dem.

Behandlingen ska fortsätta så länge du behöver förebygga bortstötning av det transplanterade organet.

Om du har tagit för stor mängd av Mycophenolate mofetil Teva

Det är viktigt att inte ta för många tabletter. Om du har tagit fler tabletter än vad du blivit ordinerad eller om någon annan av misstag tagit ditt läkemedel, ska läkare eller sjukhus genast uppsökas.

Om du har glömt att ta Mycophenolate mofetil Teva

Om du har glömt att ta läkemedlet någon gång, ta din dos så snart du kommer ihåg. Fortsätt sedan att ta dina doser på de vanliga tiderna.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Mycophenolate mofetil Teva

Sluta inte ta Mycophenolate mofetil Teva även om du känner dig bättre. Det är viktigt att du fortsätter med din medicinering så länge som din läkare har ordinerat. Risken för avstötning av det transplanterade organet kan öka om din behandling med Mycophenolate mofetil Teva avbryts. Sluta inte ta ditt läkemedel om inte din läkare säger till dig att göra det.

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

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Mycophenolate mofetil Teva orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

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

- du får tecken på infektion såsom feber eller halsont
- du får oväntade blåmärken eller blödning
- du får utslag, svullnad av ansikte, läppar, tunga eller svalg, med andningsbesvär – du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot läkemedlet (såsom anafylaxi, angioödem)
- du får svart eller blodig avföring eller om du hostar blod eller mörka partiklar som ser ut som kaffesump. Detta kan vara tecken på blödning i magsäcken eller tarmarna.

Frekvensen av vissa biverkningar beror på det transplanterade organet, dvs. vissa biverkningar kan uppkomma mer eller mindre ofta beroende på om detta läkemedel tas för att hindra kroppen från att stöta av ett transplanterat hjärta eller en transplanterad njure. För tydlighets skull anges varje biverkning alltid under dess högsta frekvens.

Övriga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- bakterie-, virus- och/eller svampinfektioner
- allvarlig infektion som kan påverka hela kroppen
- minskning av antalet vita blodkroppar, blodplättar eller röda blodkroppar, vilket kan ge ökad risk för infektioner, blåmärken, blödningar, andfåddhet och svaghet
- blödning under huden
- ökning av antalet vita blodkroppar
- för mycket syra i kroppen
- hög nivå av kolesterol och/eller fetter i blodet
- hög nivå av socker i blodet
- hög nivå av kalium i blodet, låg nivå av kalium, magnesium, kalcium och/eller fosfat i blodet
- hög nivå av urinsyra i blodet, gikt
- rastlöshet, avvikelser i tankar, uppfattning (perception) och medvetandenivå, depression, ångest, sömnsvårigheter
- ökad spänning i musklerna, skakning, sömnighet, yrsel, huvudvärk, pirningar, stickningar eller domningar
- snabbare hjärtslag
- lågt/högt blodtryck, utvidgning av blodkärl
- vätskeansamling i lungorna, andnöd, hosta
- uppsvälld mage
- kräkningar, magsmärtor, diarré, illamående.
- förstoppning, matsmältningsbesvär, gaser i magen
- nedsatt aptit
- förändringar av olika laboratorievärden
- inflammation i levern, gulfärgning av hud och ögonvitor
- utväxt på huden, utslag, akne
- muskelsvaghet
- ledvärk
- njurproblem
- blod i urinen
- feber, förkylningskänsla, smärta, sjukdomskänsla, svaghets- och matthetskänsla
- vätskeansamling i kroppen
- del av ett inre organ eller vävnad som buktar ut genom en svag punkt i bukmusklerna
- muskelvärk, hals- och ryggvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- hudcancer, icke-cancerartad utväxt på huden
- onormal och kraftig vävnadstillväxt
- minskning av alla typer av blodkroppar
- godartad (benign) förstoring av lymfkörtlar, inflammatoriska förändringar på huden (pseudolymfom)
- viktnedgång
- onormalt tänkande
- krampanfall
- förändrat smaksinne
- blodpropp som bildas i en ven
- inflammation i hinnan som täcker bukväggens insida och de flesta organ i buken

- tarmblockering
- inflammation i tjocktarmen, vilket orsakar magsmärtor eller diarré (ibland orsakat av cytomegalovirus), sår i munnen och/eller magsäcken och/eller tolvfingertarmen, inflammation i magsäcken, matstrupen och/eller mun och läppar
- rapningar
- hårfall
- sjukdomskänsla
- förstoring av tandköttet
- inflammation i bukspottkörteln, vilket orsakar svår smärta i buk och rygg.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- protozoinfektioner
- tillväxt av lymfatisk vävnad, inklusive maligna tumörer
-
- otillräcklig produktion av röda blodkroppar
- allvarliga sjukdomar i benmärgen
-
- ansamling av lymfvätska i kroppen
- andnöd, hosta vilket kan bero på bronkiektasi (ett tillstånd där luftvägarna är onormalt utvidgade) eller pulmonell fibros (ärrbildning i lungorna). Tala om för din läkare om du utvecklar kvarstående hosta eller andnöd
- minskning av antalet antikroppar i blodet
- allvarlig minskning av vissa typer av vita blodkroppar (mögliga symtom är feber, halsont, täta infektioner) (agranulocytos).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- förändringar på tunntarmens insida (villi intestinales atrofi)
- allvarlig inflammation i det membran som täcker hjärnan och ryggmärgen
- allvarlig inflammation i hjärtat och hjärklaffar
- bakterieinfektioner, som oftast leder till allvarlig lungsjukdom (tuberkulos, atypisk mykobakterieinfektion)
- allvarlig njursjukdom (BK-virus associerad nefropati)
- allvarlig sjukdom i centrala nervsystemet (JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati)
- minskning av vissa typer av vita blodkroppar (neutropeni)
- förändring av formen på vissa vita blodkroppar.

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Barn, särskilt barn under 6 års ålder, kan vara mer benägna än vuxna att få vissa biverkningar. Det inkluderar diarré, kräkning, infektioner, färre röda blodkroppar, färre vita blodkroppar och möjligen lymfcancer eller hudcancer.

Sluta inte att ta ditt läkemedel utan att först diskutera det med din läkare.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Mycophenolate mofetil Teva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mykofenolatmofetil.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Filmdragerade tabletter
 - Mikrokristallin cellulosa
 - Povidon K-30
 - Kroskarmellosnatrium
 - Magnesiumstearat
 - Tablethölje
 - Hypromellos (HPMC 2910)
 - Titandioxid (E171)
 - Makrogol (PEG 400)
 - Talk
 - Indigokarmin aluminiumpigment (E132)
 - Järnoxid svart (E172)
 - Järnoxid röd (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Filmdragerade tabletter:

Svagt lila, ovala, filmdragerade tabletter, präglade med 'M500' på ena sidan och den andra sidan tom.

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmdragerade tabletter finns i PVC/PVdC aluminiumblister i förpackningsstorlek 50 eller 150 eller 50 x 1 tabletter per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13.
H-4042 Debrecen
Ungern

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

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

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

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