

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde (kapsler)

Kapslens "krop" er uigennemsigtig karamelfarvet, printet med "250" aksialt med sort blæk. Kapslens "hoved" er uigennemsigtig lyseblå printet "M" aksialt med sort blæk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Mycophenolate mofetil Teva er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte-, eller levertransplantater.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

Dosering

Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation

Voksne

Behandling bør påbegyndes inden for 72 timer efter transplantationen. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (døgndosis, 2 g).

Pædiatrisk population 2-18 år

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil er 600 mg/m² oralt to gange daglig (højest 2 g daglig). Kapsler må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade på mindst 1,25 m². Til patienter med en legemsoverflade på 1,25-1,5 m² kan der ordineres mycophenolatmofetil-kapsler i en dosis på 750 mg to gange daglig (daglig dosis: 1,5 g). Til patienter med en legemsoverflade > 1,5 m² kan der ordineres Mycophenolatmofetil-kapsler i en dosis på 1 g to gange daglig (daglig dosis: 2 g). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningssværhedsgraden.

Pædiatrisk population < 2 år

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og virkning. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommendationer, og det anbefales derfor ikke at anvende Mycophenolate mofetil Teva til denne aldersgruppe.

Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation

Voksne

Behandling bør påbegyndes inden for 5 døgn efter transplantationen. Den anbefalede dosis til hjertetransplantationspatienter er 1,5 g administreret to gange daglig (døgndosis, 3 g).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data vedrørende hjertetransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse i forbindelse med levertransplantation

Voksne

Mycophenolatmofetil skal gives intravenøst i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale Mycophenolate mofetil Teva dosis til levertransplantationspatienter er 1,5 g to gange daglig (en døgndosis på 3 g).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse hos særlige populationer

Ældre

Den anbefalede dosering på 1 g administreret to gange daglig til nyretransplantationspatienter og 1,5 g administreret to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

Nedsat nyrefunktion

Hos nyretransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, skal doser på mere end 1 g administreret to gange dagligt undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Svært nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse. Der foreligger ingen data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse.

Behandling under afstødningsepisoder

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPAs farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af Mycophenolate mofetil Teva er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af Mycophenolate mofetil Teva-dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende behandling af primær- eller refraktær afstødning hos pædiatriske transplanterede patienter.

Administration

Til oral anvendelse

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Da mycophenolatmofetil har udvist teratogen virkning hos rotter og kaniner, må kapslerne ikke åbnes eller knuses for at undgå inhalation og undgå at hud og slimhinder kommer i direkte kontakt med pulveret i kapslerne. Vask omhyggeligt med sæbe og vand, hvis en sådan kontakt forekommer; skyl øjnene med rent vand.

4.3 Kontraindikationer

Mycophenolate mofetil Teva må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for Mycophenolate mofetil Teva (se pkt. 4.8)

Mycophenolate mofetil Teva må ikke anvendes hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender meget sikker kontraception (se pkt. 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva-behandling må ikke initieres hos kvinder i den fertile alder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer, Mycophenolate mofetil Teva har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og ultraviolet (UV) lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder Mycophenolate mofetil Teva, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B, eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus forbundet med nefropati, JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med mycophenolatmofetil, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatisk virkning, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i

nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

Blod og immunsystem

Patienter, der får Mycophenolate mofetil Teva, bør monitoreres for neutropeni, som kan relateres til Mycophenolate mofetil Teva, samtidig lægemidler, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter, som får Mycophenolate mofetil Teva, bør have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge den første måned, to gange om måneden den anden og tredje behandlingsmåned og derefter en gang om måneden igennem det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilocyttal $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), skal behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil-induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af Mycophenolate mofetil Teva-behandling. Ændringer i behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantat minimeres (se pkt. 4.8).

Patienter, som får Mycophenolate mofetil Teva, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvssvigt.

Patienterne skal underrettes om at under behandling med Mycophenolate mofetil Teva kan vaccinationer være mindre effektive og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

Mave-tarm-kanalen

Mycophenolatmofetil er blevet sat i forbindelse med en øget incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusive sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation. Mycophenolate mofetil Teva bør administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

Mycophenolate mofetil Teva er en inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH) hæmmer. Det bør derfor undgås til patienter med sjældne arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandlingsregimer indeholdende immunsuppressiva, som interfererer med MPAs enterohepatiske recirkulation, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan resultere i ændring af eksponeringen af MPA. Lægemidler, som påvirker MPAs enterohepatiske cirkulation (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika, tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

Mycophenolatmofetil bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger, såsom visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23 % til 27 %) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil-eksponering under graviditet. Derfor er Mycophenolate mofetil Teva kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med mycophenolat. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker kontraception og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Kontraception (se pkt. 4.6).

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal kvinder i den fertile alder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med Mycophenolate mofetil Teva påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for kontraception. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelsesmateriale vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om kontraception inden behandling initieres og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give kvinder i den fertile alder og fertile mænd, når det er relevant, udførlig patientinformation om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

Yderligere forsigtighedsregler

Patienten må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hårde kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene.

Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG-plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, lige som aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller deres prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering MPA, når antacida, såsom magnesium-og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med mycophenolatmofetil. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos mycophenolatmofetil-patienter, som tog protonpumpehæmmer *versus* mycophenolatmofetil-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmer. Data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når mycophenolatmofetil gives samtidig med magnesium-og aluminiumhydroxider, end når mycophenolatmofetil gives samtidig med protonpumpehæmmere.

Lægemedler som interfererer med den enterohepatiske recirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske recirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af mycophenolatmofetil.

Colestyramin

Efter enkelt dosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. muligheden for nedsat effekt af mycophenolatmofetil.

Ciclosporin A

Ciclosporin A's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA-behandling seponeres. CsA interfererer med den enterohepatiske recirkulation af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med mycophenolatmofetil og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske cirkulation.

Antibiotika, der eliminerer β -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmene (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt syntes at reduceres ved fortsat brug af antibiotika og forsvandt inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af Mycophenolate mofetil Teva, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der foretages en nøje klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når mycophenolatmofetil blev administreret samtidigt enten med norfloxacin eller metronidazol hver for sig. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én mycophenolatmofetil-enkelt dosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

Lægemedler, der påvirker glukuronidation (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker glukuronidering af MPA, kan ændre MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med mycophenolatmofetil.

Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i eksponering for MPA ($AUC_{0-\infty}$) med 35 %.

Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og mycophenolatmofetil resulterede i et fald i MPA-koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR-gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem mycophenolatmofetil-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et studie med enkelt dosis indgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og intravenøs ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på mycophenolatmofetils og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG og ganciclovir koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPAs farmakokinetik og dosisjustering af mycophenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får Mycophenolate mofetil Teva og ganciclovir, eller deres prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig bør dosis anbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne monitoreres omhyggeligt.

Orale antikonceptionsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale antikonceptionsmidler blev ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af mycophenolatmofetil og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ($AUC_{0-12 \text{ timer}}$). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og Mycophenolate mofetil Teva-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

Sevelamer

Når mycophenolatmofetil blev administreret samtidig med sevelamer, faldt MPA- C_{\max} og $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). Mycophenolate mofetil Teva bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af mycophenolatmofetil med andre fosfatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med mycophenolatmofetil og tacrolimus samtidigt, blev MPAs C_{max} og AUC – mycophenolatmofetils aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus.

I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere mycophenolatmofetil-doser (1,5 g to gange daglig, morgen og aften) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAGs plasma AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forhøje plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med Mycophenolate mofetil Teva påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

Graviditet

Mycophenolate mofetil Teva er kontraindiceret under graviditeten, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. For at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

Når behandlingen initieres, skal kvinder i den fertile alder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før Mycophenolate mofetil Teva-behandlingen initieres, skal kvinder i den fertile alder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering for et foster. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test. Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test 8-10 dage senere. En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende kontraktion). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde

gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.

- Baseret på litteraturrapporter forekom misdannelser hos 23 til 27 % af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3 % hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med mycophenolat i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septumdefekter;
- misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;
- renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- mikroftalmi;
- medfødt plexus choriodeus-cyste;
- septum pellucidum agenesi;
- nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Begrænsede data viser, at mycophenolsyre udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolsyre hos ammende spædbørn, er Mycophenolate mofetil Teva kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Den begrænsede, tilgængelige kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

Fertilitet

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter ved orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering ved denne dosis repræsenterer 2 - 3 gange den kliniske

eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering ved denne dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- eller reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mycophenolatmofetil påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Mycophenolatmofetil kan forårsage somnolens, konfusion, svimmelhed, tremor og hypotension, og patienterne rådes derfor til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Diarré (op til 52,6 %), leukopeni (op til 45,8 %), bakterieinfektioner (op til 39,9 %) og opkastning (op til 39,1 %) var blandt de mest almindelige og/eller alvorlige bivirkninger i forbindelse med administration af mycophenolatmofetil i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Der er også tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

Skema over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske studier og efter markedsføring er angivet i tabel 1 efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Da der er observeret store forskelle i hyppigheden af nogle bivirkninger på tværs af de forskellige transplantat-indikationer, er hyppighederne angivet separat for nyre-, lever- og hjertetransplanterede patienter.

Tabel 1: Bivirkninger

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
Systemorganklasse	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme			
Bakterielle infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Svampeinfektioner	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Protozoale infektioner	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Virale infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)			
Benigt hudneoplasme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Lymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lymfoproliferativ sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Neoplasme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hudkræft	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem			
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Pure red cell aplasia (PRCA)</i>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knoglemarvssvigt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
Systemorganklasse	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Ecchymose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Leukocytose	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Pseudolymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring			
Acidose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperkolesterolæmi	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperglykæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperkaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hypocalcæmi	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypofosfatæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hyperurikæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Arthritis urica	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Vægttab	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Psykkiske forstyrrelser			
Konfusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Depression	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Insomnia	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Agitation	Ikke almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Angst	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Abnorme tanker	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Nervesystemet			
Svimmelhed	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypertoni	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Paræstesi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Somnolens	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Tremor	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Konvulsion	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Dysgeusi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Hjerte			
Takykardi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Vaskulære sygdomme			
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypotension	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfocele	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Venetrobose	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vasodilatation	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum			

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
Systemorganklasse	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Bronkiektasi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hoste	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
Pleural effusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lungefibrose	Meget sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen			
Abdominal distension	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Abdominalsmerter	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Colitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspepsi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Oesophagitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opstød	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Flatulens	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gastritis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mavesår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gingival hyperplasi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Ileus	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mundsår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Stomatitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Immunsystemet			
Hypersensitivitet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypogammaglobulinæmi	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
Lever og galdeveje			
Forhøjede basiske phosphataser i blodet	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Almindelig	Ikke almindelig	Meget almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hepatitis	Almindelig	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gulstot	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hud og subkutane væv			
Acne	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Alopeci	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Udslæt	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hudhypertrofi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
Systemorganklasse	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Arthralgi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Muskelsvækkelse	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Nyrer og urinveje			
Forhøjet creatinin i blodet	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet carbamid i blodet	Ikke almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hæmaturi	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedsat nyrefunktion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet			
Asteni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Kulderystelser	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Ødem	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Brok	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Utilpashed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Smarter	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Feber	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Akut inflammatorisk syndrom associeret med <i>de novo</i> -purinsyntesehæmmere	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive mycophenolatmofetil, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre 3 år.

Infektioner

Alle patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva, har forhøjet risiko for bakterielle, virale og svampeinfektioner (hvoraf nogle kan være letale), inklusive dem, der skyldes opportunistiske mikroorganismer og latent viral reaktivering. Risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). De mest alvorlige infektioner var sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. I kontrollerede kliniske studier hos nyre-, hjerte- og levertransplantationspatienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik mycophenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, cytomegalovirus (CMV) viræmi/syndrom og herpes simplex infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrom var 13,5 %.

Tilfælde af BK-virus forbundet med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder mycophenolatmofetil.

Blod og lymfesystem

Cytopenier, inklusive leukopeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil og kan forårsage eller medvirke til infektioner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med mycophenolatmofetil (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi

og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med mycophenolatmofetil, hvor nogle har været dødelige.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med mycophenolatmofetil (se pkt. 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med mycophenolatmofetil. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske analyser antyder, at disse ændringer er et ”venstre skift” i modenhed af neutrofilerne, som fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, såsom de der behandles med mycophenolatmofetil.

Mave-tarmkanalen

De mest alvorlige gastrointestinale bivirkninger var ulceration og blødninger, som er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil. Sår i munden, spiserøret, mavesækken, duodenum og tarmene, ofte forværret af blødninger, såvel som hæmatemese, melæna og hæmoragisk gastritis og colitis blev indberettet som almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. De mest almindelige gastrointestinale bivirkninger var imidlertid diarré, kvalme og opkastning. Endoskopi af patienter med mycophenolatmofetil-relateret diarré har identificeret isolerede tilfælde af intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsageligt i første trimester (se pkt. 4.6).

Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne.

Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ødemer, inklusive perifere, ansigts- og skrotalødemer, blev indberettet som meget almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. Smerter i led og muskler som myalgi, nakke- og rygsmerter blev også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

Akut inflammatorisk syndrom associeret med *de novo*-purinsyntesehæmmere er blevet beskrevet efter markedsføringen som en paradoksalt proinflammatorisk reaktion associeret med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, arthralgi, arthritis, muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, som fik 600 mg/m²

mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter som får Mycophenolate mofetil Teva som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosering, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være inden for den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosering af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af Mycophenolate mofetil Teva afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC-kode L04AA06

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af mycophenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af IMPDH og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid- syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres prolifération, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler. Udover hæmningen af IMPDH og den deraf følgende deprivation af lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrolpunkter, som er ansvarlige for metabolisk programmering af lymfocytter. Det er blevet vist ved at bruge humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transskriptionsaktiviteter i lymfocytter fra et proliferativt stadie til katabolske processer som er relevante for metabolismen og overlevelse, til et anergisk stadie af T-celler, hvorved cellerne ikke reagerer på deres specifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af mycophenolatmofetil korreleret til MPA koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA AUC, er 94 % i forhold til intravenøs mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på absorptionen (MPA AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA C_{\max} var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

Fordeling

Som et resultat af den enterohepatiske recirkulation observeres sekundære stigninger i plasmakoncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasmaalbumin.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og C_{\max} ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3-6 måneder efter transplantationen).

Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glucuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglucuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via den enterohepatiske recirkulation. Et acylglucuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfindning af den administrerede dosis: 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG.

Galdesyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med den enterohepatiske recirkulation af lægemidlet (se pkt. 4.9).

MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OATP'er) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP-isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukoroniders galdeseekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

Enterohepatiske recirkulation interfererer med nøjagtig bestemmelse af MPA's dispositionsparametre, der kan kun angives tilsyneladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set omtrentlige clearance værdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halvveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halvveringstid var kortere (5-11 timer) med en lille forskel mellem nyre-, lever- eller hjertetransplantationspatienter. Hos de enkelte patienter varierede disse eliminationsparametre baseret på typen af immunsuppressiva, der blev givet samtidig, tid efter transplantation, plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når mycophenolatmofetil administreres sammen med cyclosporin (se pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et enkelt-dosisstudie (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der foreligger ingen data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær kronisk nedsat nyrefunktion.

Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA AUC_{0-12 timer} sammenlignelig med, hvad man så hos post-transplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG AUC_{0-12 timer} var 2-3 gange højere end hos posttransplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af Mycophenolate mofetil Teva-dosis er ikke nødvendig.

Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på disse processer afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose vise en anden virkning.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn (2-18 år), som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik mycophenolatmofetil 1 g to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA AUC værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

Ældre patienter

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetil og dets metabolitter er ikke observeret at være anderledes hos ældre patienter (≥ 65 år) sammenlignet med yngre transplanterede patienter.

Patienter som tager orale kontræptiva

Et studie om samtidig administration af mycophenolatmofetil (1 g 2 gange daglig) og orale kontræptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05-0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af mycophenolatmofetil på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontræptiva.

Serumniveauet af luteiniserende hormon (LH), folikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontræptiva påvirkedes ikke i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.5).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre carcinogenicitetsstudier højest testede dosis resulterede i ca. 2-3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{\max}) der er observeret hos nyre transplantationspatienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3-2 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{\max}) observeret hos hjerte transplantationspatienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitets tests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus-test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Ved teratologiske undersøgelser på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyre anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyre transplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer der blev afficeret i de toksikologiske studier der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Pregelatineret majsstivelse
Povidon K-30
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearat

Kapselskal

Hoved

Indigo carmin (E132)
Titandioxid (E171)
Gelatine

Krop

Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine

Sort blæk indeholder: Shellac, sort jernoxid (E172), propylenglycol og kaliumhydroxid.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Transparent PVC/PVdC-aluminium blister i pakningsstørrelser af 100 eller 300 eller 100x1 kapsler pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/439/001 (100 kapsler)
EU/1/07/439/002 (300 kapsler)
EU/1/07/439/006 (100x1 kapsler)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. februar, 2008
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter

Lys lilla oval formet filmovertrukken tablet præget med "M500" på den ene side og glat på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Mycophenolate mofetil Teva er, i kombination med ciclosporin og kortikosteroider, indiceret til forebyggelse af akut transplantatafstødning hos patienter, der modtager allogene nyre-, hjerte-, eller levertransplantater.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes og fortsættes af specialister med særligt kendskab til transplantationer.

Dosering

Anvendelse i forbindelse med nyretransplantation

Voksne

Behandling bør påbegyndes inden for 72 timer efter transplantationen. Den anbefalede dosis til nyretransplanterede patienter er 1 g administreret to gange daglig (døgndosis, 2 g).

Pædiatrisk population 2-18 år

Den anbefalede dosis af mycophenolatmofetil er 600 mg/m^2 oralt to gange daglig (højest 2 g daglig). Tabletter må kun ordineres til patienter med en legemsoverflade på mindst $1,5 \text{ m}^2$, i en dosis på 1 g to gange daglig (daglig dosis: 2 g). Da nogle bivirkninger forekommer hyppigere i denne aldersgruppe (se pkt. 4.8) end hos voksne, kan det blive nødvendigt forbigående at nedsætte dosis eller afbryde behandlingen, under behørig hensyntagen til relevante kliniske faktorer, inklusive bivirkningssværhedsgraden.

Pædiatrisk population < 2 år

For børn under 2 år er der begrænsede data om sikkerhed og virkning. De er ikke tilstrækkelige til at komme med dosisrekommendationer, og det anbefales derfor ikke at anvende Mycophenolate mofetil Teva til denne aldersgruppe.

Anvendelse i forbindelse med hjertetransplantation

Voksne

Behandling bør påbegyndes inden for 5 døgn efter transplantationen. Den anbefalede dosis til hjertetransplantationspatienter er 1,5 g administreret to gange daglig (døgndosis, 3 g).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data vedrørende hjertetransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse i forbindelse med levertransplantation

Voksne

Mycophenolatmofetil skal gives intravenøst i de 4 første dage efter en levertransplantation og herefter skal oral administration påbegyndes så snart det tåles. Den anbefalede orale Mycophenolate mofetil Teva dosis til levertransplantationspatienter er 1,5 g to gange daglig (en døgndosis på 3 g).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data vedrørende levertransplantationer hos pædiatriske patienter.

Anvendelse hos særlige populationer

Ældre

Den anbefalede dosering på 1 g administreret to gange daglig til nyretransplantationspatienter og 1,5 g administreret to gange daglig til hjerte- eller levertransplanterede patienter er passende til ældre.

Nedsat nyrefunktion

Hos nyretransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²), bortset fra perioden umiddelbart efter transplantationen, skal doser på mere end 1 g administreret to gange dagligt undgås. Desuden skal disse patienter observeres omhyggeligt. Dosisregulering er ikke nødvendig hos patienter, der oplever forsinket nyretransplantatfunktion post-operativt (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion.

Svært nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendigt hos nyretransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse. Der foreligger ingen data for hjertetransplanterede patienter med svær leverparenkymlidelse.

Behandling under afstødningsepisoder

Mycophenolsyre (MPA) er den aktive metabolit af mycophenolatmofetil. Afstødning af nyretransplantat medfører ingen ændringer af MPAs farmakokinetik; dosisreduktion eller afbrydelse af Mycophenolate mofetil Teva er ikke nødvendig. Der er ikke grundlag for justering af Mycophenolate mofetil Teva-dosis efter afstødning af hjertetransplantat. Der findes ingen farmakokinetiske data for afstødning af levertransplantat.

Pædiatrisk population

Der er ingen data vedrørende behandling af primær- eller refraktær afstødning hos pædiatriske transplanterede patienter.

Administration

Til oral anvendelse

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Da mycophenolatmofetil har udvist teratogen virkning hos rotter og kaniner, må tabletterne ikke knuses.

4.3 Kontraindikationer

Mycophenolate mofetil Teva må ikke anvendes til patienter med overfølsomhed over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Der er observeret overfølsomhedsreaktioner over for Mycophenolate mofetil Teva (se pkt. 4.8)

Mycophenolate mofetil Teva må ikke anvendes hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender meget sikker kontraception (se pkt. 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva-behandling må ikke initieres hos kvinder i den fertile alder uden at en negativ graviditetstest foreligger, for at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet (se pkt. 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva må ikke anvendes under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet (se pkt. 4.6).

Mycophenolate mofetil Teva må ikke anvendes til ammende kvinder (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neoplasmer

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, som inkluderer, Mycophenolate mofetil Teva har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.8). Risikoen synes snarere at være relateret til intensiteten og varigheden af immunsuppression end til brugen af et bestemt middel. For at minimere risikoen for hudkræft må det generelt tilrådes, at udsættelse for sollys og ultraviolet (UV) lys begrænses ved, at der bæres beskyttende beklædning, og ved at der anvendes en solblokker med en høj beskyttelsesfaktor.

Infektioner

Patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva herunder Mycophenolate mofetil Teva, har en øget risiko for opportunistiske infektioner (bakteriel, svampe, viral og protozoel), dødelige infektioner og sepsis (se pkt. 4.8). Sådanne infektioner inkluderer latent viral reaktivering, såsom hepatitis B, eller hepatitis C-reaktivering og infektioner forårsaget af polyomavira (BK-virus forbundet med nefropati, JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati PML). Tilfælde af hepatitis, som skyldes reaktivering af hepatitis B eller hepatitis C, er rapporteret hos smittebærere behandlet med immunsuppressiva. Disse infektioner er ofte forbundet med en høj samlet immunsuppressiv belastning og kan forårsage alvorlige eller dødelige tilstande. Lægen skal overveje dette som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med svækket nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Mycophenolsyre har en cytostatisk virkning på B- og T-lymfocytter, og derfor kan en øget sværhedsgrad af COVID-19 forekomme, og passende kliniske tiltag skal overvejes.

Der er rapporteret hypogammaglobulinæmi i forbindelse med tilbagevendende infektioner hos patienter, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde blev serum-IgG normaliseret, når mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Patienter i behandling med mycophenolatmofetil, der får tilbagevendende infektioner, skal have målt serum-immunoglobuliner. I tilfælde af vedvarende, klinisk relevant hypogammaglobulinæmi skal passende kliniske tiltag overvejes under hensyntagen til den potente cytostatiske virkning, mycophenolsyre har på T- og B-lymfocytter.

Der er publicerede tilfælde af bronkiektasi hos voksne og børn, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. I nogle af disse tilfælde sås forbedringer i de respiratoriske symptomer, når mycophenolatmofetil blev erstattet af alternative immunsuppressiva. Risikoen for bronkiektasi kan være knyttet til hypogammaglobulinæmi eller til direkte påvirkning af lungerne. Der er også rapporteret enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose, som i nogle tilfælde var dødelige (se pkt. 4.8). Det anbefales at undersøge patienter, som udvikler vedvarende pulmonale symptomer, såsom hoste og dyspnø.

Blod og immunsystem

Patienter, der får Mycophenolate mofetil Teva, bør monitoreres for neutropeni, som kan relateres til Mycophenolate mofetil Teva, samtidig lægemidler, virale infektioner eller en eller anden kombination af disse årsager. Patienter, som får Mycophenolate mofetil Teva, bør have foretaget fuldstændig blodtælling hver uge den første måned, to gange om måneden den anden og tredje behandlingsmåned og derefter en gang om måneden igennem det første år. Hvis der optræder neutropeni (det absolutte neutrofilocyttal $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), skal behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva måske afbrydes eller stoppes.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er blevet rapporteret hos patienter i behandling med mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Mekanismen for mycophenolatmofetil-induceret PRCA er ukendt. PRCA kan forsvinde ved reduktion af dosis eller ved ophør af Mycophenolate mofetil Teva-behandling. Ændringer i behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva må kun foretages under tilstrækkelig overvågning af den transplanterede patient, så risikoen for afstødning af transplantat minimeres (se pkt. 4.8).

Patienter, som får Mycophenolate mofetil Teva, skal informeres om straks at indberette alle tegn på infektion, uventede blodudtrædninger, blødning eller andre manifestationer på knoglemarvssvigt.

Patienterne skal underrettes om at under behandling med Mycophenolate mofetil Teva kan vaccinationer være mindre effektive og levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5). Vaccination mod influenza kan være af værdi. Receptudstedere bør henvise til nationale retningslinier for influenzavaccination.

Mave-tarm-kanalen

Mycophenolatmofetil er blevet sat i forbindelse med en øget incidens af bivirkninger i fordøjelsessystemet inklusive sjældne tilfælde af ulceration, blødning og perforation. Mycophenolate mofetil Teva bør administreres med forsigtighed til patienter med aktiv alvorlig sygdom i fordøjelsessystemet.

Mycophenolate mofetil Teva er en inosinmonofosfatdehydrogenase (IMPDH) hæmmer. Det bør derfor undgås til patienter med sjældne arvelig mangel på hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase (HGPRT) såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Interaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved skift fra kombinationsbehandlingsregimer indeholdende immunsuppressiva, som interfererer med MPAs enterohepatiske recirkulation, f.eks. ciclosporin, til andre som ikke interfererer, f.eks. tacrolimus, sirolimus, belatacept, eller omvendt, da dette kan resultere i ændring af eksponeringen af MPA. Lægemidler, som påvirker MPAs enterohepatiske cirkulation (f.eks. colestyramin, antibiotika) bør anvendes med forsigtighed, da de potentielt kan reducere plasmaniveauet og virkningen af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.5). Terapeutisk lægemiddelovervågning af MPA kan være hensigtsmæssigt ved skift i kombinationsbehandling (f.eks. fra ciclosporin til tacrolimus eller omvendt) eller for at sikre tilstrækkelig immunosuppression hos patienter med høj immunologisk risiko (f.eks. risiko for afstødning, behandling med antibiotika, tilføjelse eller seponering af interagerende lægemidler).

Mycophenolatmofetil bør ikke administreres sammen med azathioprin, da en sådan samtidig administration ikke er blevet undersøgt.

Risiko-/fordel forholdet ved anvendelse af mycophenolatmofetil i kombination med sirolimus er ikke blevet klarlagt (se også pkt. 4.5).

Særlige populationer

Ældre patienter kan have større risiko for bivirkninger, såsom visse infektioner (inklusiv vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.8).

Teratogen virkning

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker. Spontane aborter (frekvens på 45 % til 49 %) og medfødte misdannelser (estimeret frekvens på 23 % til 27 %) er blevet rapporteret efter mycophenolatmofetil-eksponering under graviditet. Derfor er Mycophenolate mofetil Teva kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. Kvinder i den fødedygtige alder skal informeres om risici og følge anbefalingerne angivet under pkt. 4.6 (f.eks. prævention, graviditetstests) før, under og efter behandling med mycophenolat. Lægen skal sikre, at kvinder, som tager mycophenolat, forstår risikoen for skader hos barnet, nødvendigheden af sikker kontraception og nødvendigheden af at kontakte lægen straks, hvis der er risiko for graviditet.

Kontraception (se pkt. 4.6).

På grund af robust klinisk evidens, der viser en høj risiko for abort og medfødte misdannelser, når mycophenolatmofetil anvendes under graviditet, skal graviditet under behandlingen undgås. Derfor skal kvinder i den fertile alder anvende mindst én pålidelig form for antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med Mycophenolate mofetil Teva påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for kontraception. Samtidig brug af to komplementære former for antikonception fortrækkes for at minimere risikoen for svigt i prævention og utilsigtet graviditet.

For antikonceptionelle råd til mænd, se pkt. 4.6.

Uddannelsesmateriale

Indehaveren af markedføringstilladelsen vil sikre uddannelsesmateriale til sundhedspersonale, for at hjælpe patienter med at undgå føtal eksponering af mycophenolat og for at fremskaffe yderligere vigtig sikkerhedsinformation. Uddannelses materialet vil fremhæve advarsler vedrørende mycophenolats teratogenicitet, give vejledning om kontraception inden behandling initieres og vejledning omkring nødvendigheden af graviditetstests. Lægen skal give kvinder i den fertile alder og fertile mænd, når det er relevant, udførlig patientinformation om de teratogene risici og forholdsregler til at forebygge graviditet.

Yderligere forsigtighedsregler

Patienten må ikke donere blod under behandlingen og i mindst 6 uger efter seponering af mycophenolat. Mænd må ikke være sæddonorer under behandlingen og i mindst 90 dage efter seponering af mycophenolat.

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aciclovir

Der blev observeret højere aciclovir plasmakoncentrationer, når mycophenolatmofetil blev administreret sammen med aciclovir sammenlignet med administration af aciclovir alene. Ændringerne i MPAGs (MPAs fenoliske glukuronid) farmakokinetik (MPAG steg med 8 %) var

minimale og anses ikke for klinisk signifikante. Da MPAG-plasmakoncentrationer forhøjes ved nedsat nyrefunktion, lige som aciclovir-koncentrationerne bliver det, er der en mulighed for, at mycophenolatmofetil og aciclovir, eller deres prodrugs, f.eks. valaciclovir, vil konkurrere om den tubulære sekretion, og at der kan ske yderligere forhøjelser af koncentrationerne af begge stoffer.

Antacida og protonpumpehæmmere

Der er observeret nedsat eksponering MPA, når antacida, såsom magnesium-og aluminiumhydroxider, og protonpumpehæmmere, inklusive lansoprazol og pantoprazol, bliver administreret sammen med mycophenolatmofetil. Der blev ikke set signifikante forskelle i hyppigheden af afstødning eller tab af transplantat hos mycophenolatmofetil-patienter, som tog protonpumpehæmmer *versus* mycophenolatmofetil-patienter, som ikke tog protonpumpehæmmer. Data supporterer ekstrapolering af dette fund til alle antacida, fordi reduktionen i eksponering er betydelig mindre, når mycophenolatmofetil gives samtidig med magnesium-og aluminiumhydroxider, end når mycophenolatmofetil gives samtidig med protonpumpehæmmere.

Lægemidler som interfererer med den enterohepatiske recirkulation (f.eks. colestyramin, ciclosporin A, antibiotika)

Der skal udvises forsigtighed med lægemidler, som interfererer med den enterohepatiske recirkulation pga. risikoen for nedsat effekt af mycophenolatmofetil.

Colestyramin

Efter enkelt dosis-administration af 1,5 g mycophenolatmofetil til normale, sunde personer forbehandlet med 4 g colestyramin tre gange daglig i 4 dage var der en 40 % reduktion af MPA-AUC (se pkt. 4.4 og pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration pga. muligheden for nedsat effekt af mycophenolatmofetil.

Ciclosporin A

Ciclosporin A's (CsA) farmakokinetik påvirkes ikke af mycophenolatmofetil. Derimod må en stigning i MPAs AUC på ca. 30 % forventes, hvis samtidig CsA-behandling seponeres. CsA interfererer med den enterohepatiske recirkulation af MPA, resulterende i en reduceret eksponering af MPA på 30-50 % hos nyretransplanterede patienter behandlet med mycophenolatmofetil og CsA, sammenlignet med patienter behandlet med sirolimus eller belatacept og sammenlignelige doser af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4). Ligeledes bør der forventes ændringer i eksponeringen af MPA hos patienter, som skifter fra CsA til et af de immunsuppressiva, som ikke interfererer med MPAs enterohepatiske cirkulation.

Antibiotika, der eliminerer β -glukuronidaseproducerende bakterier i tarmene (f.eks. aminoglycosid, cephalosporin, fluorquinolon og penicillinklasser af antibiotika) kan interferere med MPAG/MPA enterohepatisk recirkulation, hvilket fører til reduceret systemisk MPA-eksponering. Oplysninger om følgende antibiotika er tilgængelige:

Ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre

Hos nyretransplanterede patienter er der i dagene umiddelbart efter start af behandling med oral ciprofloxacin eller amoxicillin plus clavulansyre rapporteret en reduktion i præ-dosis MPA (trough) koncentrationerne på ca. 50 %. Denne effekt syntes at reduceres ved fortsat brug af antibiotika og forsvandt inden for få dage efter seponering af antibiotika. Ændringen i præ-dosisniveauet viser ikke nødvendigvis et præcist billede af ændringerne i den samlede MPA-eksponering. Derfor er det normalt ikke nødvendigt at ændre dosis af Mycophenolate mofetil Teva, hvis der ikke er klinisk evidens for dysfunktion af transplantatet. Derimod skal der foretages en nøje klinisk monitorering under behandlingskombinationen samt kort tid efter den antibiotiske behandling.

Norfloxacin og metronidazol

Der blev ikke observeret nogen signifikant interaktion hos raske frivillige, når mycophenolatmofetil blev administreret samtidigt enten med norfloxacin eller metronidazol hver for sig. Kombinationen af norfloxacin og metronidazol reducerede MPA-eksponeringen med ca. 30 % efter én mycophenolatmofetil-enkelt dosis.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Der blev ikke observeret nogen virkning på MPAs biotilgængelighed.

Lægemedler, der påvirker glukuronidation (f.eks. isavuconazol, telmisartan)

Samtidig administration af lægemidler, der påvirker glukuronidering af MPA, kan ændre MPA-eksponeringen. Forsigtighed anbefales derfor, når disse lægemidler administreres samtidigt med mycophenolatmofetil.

Isavuconazol

Ved samtidig administration af isavuconazol blev der observeret en stigning i eksponering for MPA ($AUC_{0-\infty}$) med 35 %.

Telmisartan

Samtidig administration af telmisartan og mycophenolatmofetil resulterede i et fald i MPA-koncentrationerne på ca. 30 %. Telmisartan ændrer eliminationen af MPA ved at øge ekspressionen af PPAR-gamma (peroxisom-proliferator-aktiveret receptor gamma), hvilket resulterer i en øget uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase isoform 1A9 (UGT1A9)-ekspression og -aktivitet. Der blev ikke set kliniske konsekvenser af de farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner ved sammenligning af hyppigheden af afstødning af transplantat eller tab af transplantat eller bivirkningsprofilen mellem mycophenolatmofetil-patienter med og uden samtidig telmisartan-medicinering.

Ganciclovir

Baseret på resultaterne fra et studie med enkelt dosis indgift af anbefalede doser af oral mycophenolatmofetil og intravenøs ganciclovir og de kendte virkninger af nedsat nyrefunktion på mycophenolatmofetils og ganciclovirs farmakokinetik (se pkt. 4.2), forudses det at samtidig administration af disse lægemidler (som konkurrerer om den renale tubulære ekskretionsmekanisme) vil medføre forhøjelser af MPAG og ganciclovir koncentrationerne. Der forudses ingen væsentlig ændring af MPAs farmakokinetik og dosisjustering af mycophenolatmofetil er ikke nødvendig. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, som får Mycophenolate mofetil Teva og ganciclovir, eller deres prodrugs, f.eks. valganciclovir, samtidig bør dosisbefalingerne for ganciclovir følges og patienterne monitoreres omhyggeligt.

Orale antikonceptionsmidler

Farmakodynamikken og farmakokinetikken af orale antikonceptionsmidler blev ikke påvirket i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 5.2).

Rifampicin

Hos patienter, som ikke fik ciclosporin, sås ved samtidig administration af mycophenolatmofetil og rifampicin et fald på 18-70 % i MPA-eksponeringen ($AUC_{0-12 \text{ timer}}$). For at opretholde den kliniske effekt bør MPA-eksponeringen overvåges, og Mycophenolate mofetil Teva-doserne justeres i forhold til dette, når rifampicin administreres samtidigt.

Sevelamer

Når mycophenolatmofetil blev administreret samtidigt med sevelamer, faldt MPA- C_{\max} og $AUC_{0-12 \text{ timer}}$ med henholdsvis 30 % og 25 %, dog uden at dette havde kliniske konsekvenser (f.eks. i form af transplantatafstødning). Mycophenolate mofetil Teva bør imidlertid administreres mindst én time før eller tre timer efter indtagelsen af sevelamer for at minimere dets indvirkning på MPA-absorptionen. Der er ingen data for administrationen af mycophenolatmofetil med andre phosphatbindere end sevelamer.

Tacrolimus

Hos levertransplanterede patienter, der indledningsvis blev behandlet med mycophenolatmofetil og tacrolimus samtidigt, blev MPAs C_{\max} og AUC – mycophenolatmofetils aktive metabolit - ikke signifikant påvirket af den samtidige administration af tacrolimus. I modsætning hertil blev AUC for tacrolimus øget med ca. 20 %, når flere mycophenolatmofetil-doser (1,5 g to gange daglig, morgen og aften) blev givet til levertransplanterede patienter, som fik

tacrolimus. Hos nyretransplanterede patienter blev tacrolimuskoncentrationen imidlertid tilsyneladende ikke påvirket af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.4).

Levende vacciner

Levende vacciner må ikke gives til patienter med nedsat immunforsvar. Antistofresponset overfor andre vacciner kan nedsættes (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Potentielle interaktioner

Samtidig administration af probenecid og mycophenolatmofetil forøger MPAGs plasma AUC 3 gange hos aber. Derfor kan andre stoffer, der vides at udskilles ved renal tubulær sekretion, konkurrere med MPAG og derved forøge plasmakoncentrationerne af MPAG eller andre stoffer, der udskilles ved tubulær sekretion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder

Indtagelse af mycophenolat under graviditet skal undgås. Derfor skal kvinder i den fødedygtige alder anvende mindst én form for pålidelig antikonception (se pkt. 4.3), inden behandling med Mycophenolate mofetil Teva påbegyndes, under behandlingen og i seks uger efter behandlingsophør, medmindre seksuel afholdenhed er den valgte form for prævention. Samtidig brug af to komplementære former for prævention er foretrukket.

Graviditet

Mycophenolate mofetil Teva er kontraindiceret under graviditeten, medmindre der ikke findes en hensigtsmæssig alternativ behandling til at forhindre afstødning af transplantatet. For at udelukke en uønsket anvendelse under graviditet må behandling ikke initieres, uden at en negativ graviditetstest foreligger.

Når behandlingen initieres, skal kvinder i den fertile alder informeres om den øgede risiko for abort og medfødte misdannelser, og de skal vejledes omkring prævention og graviditetsplanlægning.

Før Mycophenolate mofetil Teva-behandlingen initieres, skal kvinder i den fertile alder have to negative graviditetstests (serum eller urin) med en sensitivitet på mindst 25 mIE/ml for at udelukke en uønsket mycophenolat-eksponering for et foster. Det anbefales, at test nummer 2 skal udføres 8-10 dage efter den første test. Ved modtagelse af transplantater fra afdøde donorer, kan det på grund af tidspunktet for tilgængeligheden af transplantationsorganet, ikke altid være muligt at udføre to tests 8-10 dage efter hinanden, inden behandlingen initieres. Hvis det er tilfældet, skal en graviditetstest udføres umiddelbart før behandlingen initieres og en yderligere test 8-10 dage senere. En ny graviditetstest skal udføres som klinisk indiceret (f.eks. efter rapportering af manglende kontraktion). Resultaterne af alle graviditetstests skal diskuteres med patienten. Patienterne skal informeres om straks at kontakte deres læge, hvis graviditet opstår.

Mycophenolat har en potent teratogen virkning hos mennesker med en øget risiko for spontane aborter og medfødte misdannelser ved eksponering under graviditet:

- Spontane aborter er rapporteret hos 45 til 49 % af de gravide kvinder, som var eksponeret for mycophenolatmofetil, sammenlignet med en hyppighed på 12 til 33 % hos patienter, der havde gennemgået en transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil.
- Baseret på litteraturrapporter forekom misdannelser hos 23 til 27 % af levendefødte børn, hvor moderen var eksponeret for mycophenolatmofetil under graviditet (sammenlignet med 2 til 3 % hos levendefødte børn i hele populationen og ca. 4 til 5 % hos patienter, der havde gennemgået en

transplantation af solide organer, og som blev behandlet med andre immunsuppressiva end mycophenolatmofetil).

Efter markedsføring er der observeret medfødte misdannelser, herunder rapporter om multiple misdannelser hos børn af patienter, som under graviditeten var blevet behandlet med mycophenolat i kombination med andre immunsuppressiva. Følgende misdannelser blev hyppigst rapporteret:

- abnormiteter i ørerne (f.eks. abnormt formet eller manglende ydre øre), tillukning af øregangen (mellemøret);
- misdannelser i ansigtet såsom læbespalte, ganespalte, mikrognati og hypertelorisme;
- abnormiteter i øjnene (f.eks. coloboma);
- medfødt hjertesygdom såsom atriale og ventrikulære septumdefekter;
- misdannelser af fingre (f.eks. polydaktyli, syndaktyli);
- trakeo-øsofageale misdannelser (f.eks. øsofagusatresi);
- misdannelser i nervesystemet såsom rygmarvsbrok;
- renale abnormiteter.

Derudover har der været enkelte rapporter om følgende misdannelser:

- mikroftalmi;
- medfødt plexus choriodeus-cyste;
- septum pellucidum agenesi;
- nervus olfactorius agenesi.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Begrænsede data viser, at mycophenolsyre udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af mycophenolsyre hos ammende spædbørn, er Mycophenolate mofetil Teva kontraindiceret hos ammende mødre (se pkt. 4.3).

Mænd

Den begrænsede, tilgængelige kliniske evidens indikerer ikke en øget risiko for misdannelser eller abort efter faderens eksponering for mycophenolatmofetil.

MPA er et stærkt teratogen. Det vides ikke, om MPA findes i sæd. Beregninger baseret på dyremodeller viser, at den maksimale mængde af MPA, der potentielt kunne overføres til kvinden, er så lav, at det sandsynligvis ikke vil have effekt. Mycophenolat har vist sig at være genotoksisk i dyrestudier ved koncentrationer, der kun overstiger de menneskelige terapeutiske eksponeringer med små marginer, således at risikoen for genotoksiske virkninger på sædceller ikke helt kan udelukkes.

Derfor anbefales det som sikkerhedsforanstaltning, at seksuelt aktive mandlige patienter eller deres kvindelige partnere anvender pålidelig antikonception under behandling af den mandlige patient og i mindst 90 dage efter ophør af mycophenolatmofetil. Kvalificeret sundhedspersonale bør gøre mandlige patienter med reproduktivt potentiale opmærksomme på og tale med dem om de potentielle risici ved at blive far til et barn.

Fertilitet

Mycophenolatmofetil havde ingen effekt på fertiliteten hos hanrotter ved orale doser op til 20 mg/kg/dag. Den systemiske eksponering ved denne dosis repræsenterer 2 – 3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og 1,3 - 2 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. I et studie af fertilitet og reproduktion udført på hunrotter forårsagede orale doser på 4,5 mg/kg/dag misdannelser (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) hos det første generationsafkom ved fravær af maternal toksicitet. Den systemiske eksponering ved denne

dosis var ca. 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter. Der var ingen tydelig påvirkning af fertilitets- eller reproduktionsparametre hos moderdyrene og den følgende generation.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Mycophenolatmofetil påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Mycophenolatmofetil kan forårsage somnolens, konfusion, svimmelhed, tremor og hypotension, og patienterne rådes derfor til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Diarré (op til 52,6 %), leukopeni (op til 45,8 %), bakterieinfektioner (op til 39,9 %) og opkastning (op til 39,1 %) var blandt de mest almindelige og/eller alvorlige bivirkninger i forbindelse med administration af mycophenolatmofetil i kombination med ciclosporin og kortikosteroider. Der er også tegn på større hyppighed af visse typer infektioner (se pkt. 4.4).

Skema over bivirkninger

Bivirkninger fra de kliniske studier og efter markedsføring er angivet i tabel 1 efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Følgende hyppighedskategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Da der er observeret store forskelle i hyppigheden af nogle bivirkninger på tværs af de forskellige transplantat-indikationer, er hyppighederne angivet separat for nyre-, lever- og hjertetransplanterede patienter.

Tabel 1: Bivirkninger

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
Systemorganklasse	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme			
Bakterielle infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Svampeinfektioner	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Protozoale infektioner	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Virale infektioner	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede neoplasmer (inkl. cyster og polypper)			
Benigt hudneoplasme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Lymfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Lymfoproliferativ sygdom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Neoplasme	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Hudkræft	Almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem			
Anæmi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
<i>Pure red cell aplasia (PRCA)</i>	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knoglemarvssvigt	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Ecchymose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Leukocytose	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Leukopeni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pancytopeni	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
Systemorganklasse	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Pseudolyfom	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Trombocytopeni	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring			
Acidose	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperkolesterolæmi	Meget almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hyperglykæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperkaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hyperlipidæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Hypocalcæmi	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hypokaliæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypomagnesæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypofosfataemi	Meget almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Hyperurikæmi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Arthritis urica	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Vægttab	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Psykiske forstyrrelser			
Konfusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Depression	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Insomnia	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Agitation	Ikke almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Angst	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Abnorme tanker	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Nervesystemet			
Svimmelhed	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypertoni	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Paræstesi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Somnolens	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Tremor	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Konvulsion	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Dysgeusi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Hjerte			
Takykardi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Vaskulære sygdomme			
Hypertension	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hypotension	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lymfocele	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Venetrobose	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Vasodilatation	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum			
Bronkiektasi	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Hoste	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspnø	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Interstitiel lungesygdom	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
Systemorganklasse	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Pleural effusion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Lungefibrose	Meget sjælden	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Mave-tarmkanalen			
Abdominal distension	Almindelig	Meget almindelig	Almindelig
Abdominalsmerter	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Colitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Obstipation	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Nedsat appetit	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Dyspepsi	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Oesophagitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opstød	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Almindelig
Flatulens	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gastritis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gastrointestinal blødning	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mavesår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Gingival hyperplasi	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Ileus	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Mundsår	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Kvalme	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Pankreatitis	Ikke almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Stomatitis	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Opkastning	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Immunsystemet			
Hypersensitivitet	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hypogammaglobulinæmi	Ikke almindelig	Meget sjælden	Meget sjælden
Lever og galdeveje			
Forhøjede basiske phosphataser i blodet	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Forhøjet laktatdehydrogenase i blodet	Almindelig	Ikke almindelig	Meget almindelig
Forhøjede leverenzymmer	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hepatitis	Almindelig	Meget almindelig	Ikke almindelig
Hyperbilirubinæmi	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Gulsort	Ikke almindelig	Almindelig	Almindelig
Hud og subkutane væv			
Acne	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Alopeci	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Udslæt	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hudhypertrofi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Arthralgi	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Muskelsvækkelse	Almindelig	Almindelig	Meget almindelig
Nyrer og urinveje			

Bivirkning	Nyretransplantat	Levertransplantat	Hjertetransplantat
Systemorganklasse	Hyppighed	Hyppighed	Hyppighed
Forhøjet creatinin i blodet	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Forhøjet carbamid i blodet	Ikke almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Hæmaturi	Meget almindelig	Almindelig	Almindelig
Nedsat nyrefunktion	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet			
Asteni	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Kulderystelser	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Ødem	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Brok	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Utilpashed	Almindelig	Almindelig	Almindelig
Smerter	Almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Feber	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
Akut inflammatorisk syndrom associeret med <i>de novo</i> -purinsynteschæmmere	Ikke almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Maligniteter

Patienter, der får immunsuppressiv behandling med kombinationer af lægemidler, inklusive mycophenolatmofetil, har forøget risiko for at udvikle lymfomer og andre maligne lidelser, især i huden (se pkt. 4.4). Sammenlignet med data efter 1 år viste sikkerhedsdata for 3 år ingen uventede ændringer mht. hyppighed af malignitet hos nyre- og hjertetransplanterede patienter. Levertransplanterede patienter fulgtes i mindst 1 år, men i mindre 3 år.

Infektioner

Alle patienter, som bliver behandlet med immunsuppressiva, har forhøjet risiko for bakterielle, virale og svampeinfektioner (hvoraf nogle kan være letale), inklusive dem, der skyldes opportunistiske mikroorganismer og latent viral reaktivering. Risikoen øges med stigende immunsuppressiv belastning (se pkt. 4.4). De mest alvorlige infektioner var sepsis, peritonitis, meningitis, endocarditis, tuberkulose og atypisk mycobakteriel infektion. I kontrollerede kliniske studier hos nyre-, hjerte- og levertransplantationspatienter, som blev fulgt i mindst 1 år, var de almindeligste opportunistiske infektioner hos patienter, som fik mycophenolatmofetil (2 g eller 3 g daglig) sammen med andre immunsupprimerende stoffer, mukokutane candidainfektioner, cytomegalovirus (CMV) viræmi/syndrom og herpes simplex infektioner. Andelen af patienter med CMV-viræmi/syndrome var 13,5 %.

Tilfælde af BK-virus forbundet med nefropati såvel som tilfælde af JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er blevet rapporteret hos patienter, der behandles med immunsuppressiva herunder mycophenolatmofetil.

Blod og lymfesystem

Cytopenier, inklusive leukopeni, anæmi, trombocytopeni og pancytopeni er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil og kan forårsage eller medvirke til infektioner og blødninger (se pkt. 4.4). Agranulocytose og neutropeni er rapporteret; derfor tilrådes regelmæssig monitorering af patienter i behandling med mycophenolatmofetil (se pkt. 4.4). Der har været indberetninger om aplastisk anæmi og knoglemarvssvigt hos patienter behandlet med mycophenolatmofetil, hvor nogle har været dødelige.

Tilfælde af *pure red cell aplasia* (PRCA) er rapporteret hos patienter, behandlet med mycophenolatmofetil (se pkt. 4.4)

Isolerede tilfælde af abnorm neutrofil morfologi, inklusive den erhvervede Pelger-Huet anomali, er observeret hos patienter, som er behandlet med mycophenolatmofetil. Ændringerne er ikke associerede med en svækket neutrofil funktion. Hæmatologiske analyser antyder, at disse ændringer er et ”venstre skift” i modenhed af neutrofilerne, som fejlagtigt kan blive tolket som et tegn på infektion hos immunsupprimerede patienter, såsom de der behandles med mycophenolatmofetil.

Mave-tarmkanalen

De mest alvorlige gastrointestinale bivirkninger var ulceration og blødninger, som er velkendte risici associeret med mycophenolatmofetil. Sår i munden, spiserøret, mavesækken, duodenum og tarmene, ofte forværret af blødninger, såvel som hæmatemese, melæna og hæmoragisk gastritis og colitis blev indberettet som almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. De mest almindelige gastrointestinale bivirkninger var imidlertid diarré, kvalme og opkastning. Endoskopi af patienter med mycophenolatmofetil-relateret diarré har identificeret isolerede tilfælde af intestinal villøs atrofi (se pkt. 4.4).

Hypersensitivitet

Hypersensitive reaktioner, herunder angioneurotisk ødem og anafylaktiske reaktioner, er blevet rapporteret.

Graviditet, puerperium og den perinatale periode

Der er rapporteret tilfælde af spontane aborter hos patienter, som har været eksponeret for mycophenolatmofetil, hovedsageligt i første trimester (se pkt. 4.6).

Medfødte misdannelser

Efter markedsføring er der blevet observeret medfødte misdannelser hos børn af patienter, der har været eksponeret for mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva (se pkt. 4.6).

Luftveje, thorax og mediastinum

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af interstitiel lungesygdom og lungefibrose hos patienter, som fik mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva. Nogle af tilfældene var dødelige. Der er også rapporteret bronkiektasi hos børn og voksne.

Immunsystemet

Hypogammaglobulinæmi er rapporteret hos patienter, der har fået mycophenolatmofetil i kombination med andre immunsuppressiva.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ødemer, inklusive perifere, ansigts- og skrotalødemer, blev indberettet som meget almindelige bivirkninger i de pivotale kliniske studier. Smerter i led og muskler som myalgi, nakke- og rygsmarter blev også indberettet som meget almindelige bivirkninger.

Akut inflammatorisk syndrom associeret med *de novo*-purinsyntesehæmmere er blevet beskrevet efter markedsføringen som en paradoksalt proinflammatorisk reaktion associeret med mycophenolatmofetil og mycophenolsyre, karakteriseret ved feber, arthralgi, arthritis, muskelsmerter og forhøjede inflammatoriske markører. Kasuistikker fra litteraturen viste hurtig forbedring efter seponering af lægemidlet.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

I et klinisk studie, som rekrutterede 92 børn i alderen 2-18 år, som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig, var typen og hyppigheden af bivirkninger generelt den samme som dem, der observeredes hos voksne patienter, som fik 1 g mycophenolatmofetil to gange daglig. Imidlertid var følgende behandlingsrelaterede bivirkninger hyppigere i den pædiatriske population, især hos børn under 6 år, sammenlignet med voksne: diarré, sepsis, leukopeni, anæmi og infektion.

Ældre

Ældre patienter (≥ 65 år) har i almindelighed større risiko for bivirkninger pga. immunsuppression. Ældre patienter som får Mycophenolate mofetil Teva som led i et immunsuppressivt kombinationsregime, kan have større risiko for visse infektioner (inklusive vævsinvasiv sygdom forårsaget af cytomegalovirus) og muligvis gastrointestinal blødning og lungeødem, sammenlignet med yngre individer.

tt

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er modtaget rapporter om overdosering med mycophenolatmofetil fra kliniske studier og efter markedsføring. I adskillige af disse tilfælde blev der ikke rapporteret bivirkninger. I de tilfælde af overdosering, hvor der var bivirkninger, fandtes disse at være inden for den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlet.

Det forventes, at en overdosering af mycophenolatmofetil muligvis kan medføre oversuppression af immunsystemet og dermed forøge modtageligheden over for infektioner og knoglemarvsdepression (se pkt. 4.4). Hvis der udvikles neutropeni, skal administrationen af Mycophenolate mofetil Teva afbrydes eller dosis nedsættes (se pkt. 4.4).

Hæmodialyse forventes ikke at kunne fjerne klinisk signifikante mængder MPA eller MPAG. Galdesyrebindende stoffer, som colestyramin, kan fjerne MPA ved at nedsætte den enterohepatiske recirkulation af stoffet (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: immunsuppressive midler, ATC-kode L04AA06

Virkningsmekanisme

Mycophenolatmofetil er 2-morpholinoethyl-esteren af mycophenolsyre (MPA). MPA er en selektiv, ikke-kompetitiv og reversibel inhibitor af IMPDH og hæmmer derfor *de novo*-vejen for en guanosin-nucleotid- syntese uden inkorporering i DNA. Da T- og B-lymfocytter i deres proliferation, i modsætning til andre celletyper, der kan anvende alternative veje, er helt afhængige af en *de novo*-syntese af puriner, har MPA en mere potent cytostatisk virkning på lymfocytter end på andre celler. Udover hæmningen af IMPDH og den deraf følgende deprivation af lymfocytter, påvirker MPA også cellulære kontrolpunkter, som er ansvarlige for metabolisk programmering af lymfocytter. Det er blevet vist ved at bruge humane CD4+ T-celler, at MPA skifter transskriptionsaktiviteter i lymfocytter fra et proliferativt stadie til katabolske processer som er relevante for metabolismen og overlevelse, til et anergisk stadie af T-celler, hvorved cellerne ikke reagerer på deres specifikke antigen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration gennemgår mycophenolatmofetil en hurtig og udstrakt absorption og fuldstændig præsystemisk metabolisme til den aktive metabolit, MPA. Som vist ved suppression af akut afstødning efter nyretransplantation er den immunsuppressive virkning af mycophenolatmofetil korreleret til MPA koncentrationen. Oral mycophenolatmofetils gennemsnitlige biotilgængelighed, baseret på MPA AUC, er 94 % i forhold til intravenøs mycophenolatmofetil. Føde har ingen effekt på

absorptionen (MPA AUC) af mycophenolatmofetil, når det gives i doser på 1,5 g to gange daglig til nyretransplanterede patienter. MPA C_{\max} var dog nedsat med 40 % i nærvær af føde. Mycophenolatmofetil kan ikke måles systemisk i plasma efter oral administration.

Fordeling

Som et resultat af den enterohepatiske recirkulation observeres sekundære stigninger i plasmakoncentrationen af MPA sædvanligvis omkring 6-12 timer efter indgift. En reduktion af MPA AUC på ca. 40 % er associeret til den samtidige administration af colestyramin (4 g tre gange daglig), hvilket indikerer, at der er en betragtelig enterohepatisk recirkulation.

Ved klinisk relevante koncentrationer er ca. 97 % af MPA bundet til plasmaalbumin.

I den tidlige posttransplantationsperiode (< 40 dage efter transplantationen) var den gennemsnitlige MPA-AUC hos nyre-, hjerte- og levertransplanterede patienter ca. 30 % lavere og C_{\max} ca. 40 % lavere sammenlignet med den sene posttransplantationsperiode (3-6 måneder efter transplantationen).

Biotransformation

MPA metaboliseres hovedsageligt af glucuronyltransferase (isoform UGT1A9) til et inaktivt phenolglucuronid af MPA (MPAG). *In vivo* bliver MPAG omdannet tilbage til frit MPA via den enterohepatiske recirkulation. Et acylglucuronid (AcMPAG) bliver også dannet i mindre omfang. AcMPAG er farmakologisk aktiv og mistænkes for at være ansvarlig for nogle af mycophenolatmofetils bivirkninger (diarré, leukopeni).

Elimination

Ubetydelige mængder af stoffet udskilles som MPA (< 1 % af dosis) i urinen. Oral administration af radioaktivt mærket mycophenolatmofetil resulterede i fuldstændig genfinding af den administrerede dosis: 93 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og 6 % genfundet i fæces. Det meste (ca. 87 %) af den administrerede dosis udskilles i urinen som MPAG.

MPA og MPAG i kliniske koncentrationer fjernes ikke ved hæmodialyse. Ved høje MPAG-plasmakoncentrationer (> 100 µg/ml) fjernes dog mindre mængder MPAG.

Galdesyrekompleksdannere såsom colestyramin, reducerer MPAs AUC ved at interferere med den enterohepatiske recirkulation af lægemidlet (se pkt. 4.9).

MPAs fordeling afhænger af adskillige transportører. Organisk aniontransporterende polypeptider (OATP'er) og *multidrug resistance protein 2* (MRP2) er involverede i fordelingen af MPA; OATP-isoformer, MRP2 og brystcancer-resistent protein er transportører som er associeret med glukoroniders galdesekretion. *Multidrug resistance protein 1* (MRP1) er ligeledes i stand til at transportere MPA, men synes at være begrænset til absorptionsprocessen. I nyrerne kan MPA og dets metabolitter i vidt omfang interagere med renale organisk aniontransportører.

Enterohepatiske recirkulation interfererer med nøjagtig bestemmelse af MPA's dispositionsparametre, der kun angives tilsyneladende værdier. Hos raske frivillige og patienter med autoimmune sygdomme blev der set omtrentlige clearance værdier på henholdsvis 10,6 l/time og 8,27 l/time og værdier for halvveringstid på 17 timer. Hos transplantationspatienter var den gennemsnitlige clearance højere (interval fra 11,9-34,9 l/time) og de gennemsnitlige værdier for halvveringstid var kortere (5-11 timer) med en lille forskel mellem nyre-, lever- eller hjertetransplantationspatienter. Hos de enkelte patienter varierede disse eliminationsparametre baseret på typen af immunsuppressiva, der blev givet samtidig, tid efter transplantation, plasmakoncentration af albumin og nyrefunktion. Disse faktorer forklarer, hvorfor nedsat eksponering ses, når mycophenolatmofetil administreres sammen med cyclosporin (se pkt. 4.5), og hvorfor plasmakoncentrationer har tendens til at stige over tid sammenlignet med, hvad der observeres umiddelbart efter transplantation.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et enkelt-dosisstudie (6 personer per gruppe) blev middelværdi for plasma MPA AUC hos personer med svær, kronisk nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) observeret til 28-75 % højere i forhold til middelværdierne hos normale, sunde personer eller personer med let nedsat nyrefunktion. Middelværdien af MPAG-AUC efter en enkelt dosis var 3-6 gange højere hos personer med svært nedsat nyrefunktion end hos personer med let nedsat nyrefunktion eller normale, sunde personer svarende til den kendte renale udskillelse af MPAG. Indgift af flere doser af mycophenolatmofetil til patienter med svær, kronisk nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Der foreligger ingen data for hjerte- eller levertransplanterede patienter med svær kronisk nedsat nyrefunktion.

Forsinket renal transplantatfunktion

Hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion post-transplantativt var middelværdi for MPA AUC_{0-12 timer} sammenlignelig med, hvad man så hos post-transplantations-patienter uden forsinket transplantatfunktion. Middelværdien for plasma-MPAG AUC_{0-12 timer} var 2-3 gange højere end hos posttransplantationspatienter uden forsinket transplantatfunktion. Der kan være en forbigående stigning i den frie fraktion og i koncentrationen af plasma-MPA hos patienter med forsinket renal transplantatfunktion. Justering af Mycophenolate mofetil Teva-dosis er ikke nødvendig.

Leverinsufficiens

Hos frivillige med alkoholisk cirrhose var de hepatiske MPA glukuronideringsprocesser forholdsvis upåvirkede af den hepatiske parenkym sygdom. Virkningen af hepatisk sygdom på disse processer afhænger sandsynligvis af den enkelte sygdom. Hepatisk sygdom med overvejende biliær skade som f.eks. primær biliær cirrhose viser en anden virkning.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske parametre evalueredes hos 49 nyretransplanterede børn (2-18 år), som fik 600 mg/m² mycophenolatmofetil oralt to gange daglig. Med denne dosis opnåedes MPA AUC værdier svarende til hos voksne, nyretransplanterede patienter, som fik mycophenolatmofetil 1 g to gange daglig i den tidlige og sene posttransplantationsperiode. MPA AUC værdier mellem aldersgrupper var sammenlignelige i den tidlige og sene posttransplantationsperiode.

Ældre patienter

Farmakokinetikken af mycophenolatmofetil og dets metabolitter er ikke observeret at være anderledes hos ældre patienter (≥ 65 år) sammenlignet med yngre transplanterede patienter.

Patienter som tager orale kontræptiva

Et studie om samtidig administration af mycophenolatmofetil (1 g 2 gange daglig) og orale kontræptiva af kombinationstypen indeholdende ethinylestradiol (0,02-0,04 mg) og levonorgestrel (0,05-0,20 mg), desogestrel (0,15 mg) eller gestoden (0,05-0,10 mg) hos 18 ikke-transplanterede kvinder (som ikke fik andre immunsuppressiva) i 3 konsekutive menstruationscykler viste ingen klinisk relevant påvirkning af mycophenolatmofetil på den ovulationshæmmende virkning af de orale kontræptiva.

Serumniveauet af luteiniserende hormon (LH), folikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron blev ikke signifikant påvirket. Farmakokinetikken af orale kontræptiva påvirkedes ikke i klinisk relevant grad ved samtidig administration af mycophenolatmofetil (se også pkt. 4.5).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I forsøgsmodeller var mycophenolatmofetil ikke tumordannende. Den i dyre carcinogenicitetsstudier højest testede dosis resulterede i ca. 2-3 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) der er observeret hos nyre transplantationspatienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 2 g daglig og 1,3-2 gange den systemiske eksponering (AUC eller C_{max}) observeret hos hjerte transplantationspatienter der fik den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig.

To genotoksicitets tests (*in vitro* muselymfom test og *in vivo* museknoglemarvs-mikronucleus-test) viste, at mycophenolatmofetil potentielt kan forårsage kromosomaberrationer. Det kan skyldes den

farmakodynamiske effekt, dvs. hæmning af nukleotidsyntesen i sensitive celler. Andre *in vitro* tests for genmutation kunne ikke påvise genotoksisk aktivitet.

Ved teratologiske undersøgelser på rotter og kaniner forekom der føtal resorption og misdannelser hos rotter ved 6 mg/kg/dag (inkl. anophthalmi, agnathi og hydrocephalus) og hos kaniner ved 90 mg/kg/dag (inkl. kardiovaskulære og nyre anomalier, såsom cordis ectopia og ectopiske nyrer og diafragma og umbilical brok) med fravær af maternel toksicitet. Den systemiske eksponering på disse niveauer er omtrent lig med eller mindre end 0,5 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyre transplanterede patienter og ca. 0,3 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede kliniske dosis på 3 g daglig til hjertetransplanterede patienter (se pkt. 4.6).

De hæmopoietiske og lymfoide organsystemer var de første primære organer der blev afficeret i de toksikologiske studier der blev foretaget med mycophenolatmofetil på rotter, mus, hunde og aber. Disse effekter forekom ved systemiske eksponeringsniveauer som er lig med eller mindre end de kliniske niveauer ved den anbefalede dosis på 2 g daglig til nyretransplanterede patienter. Gastrointestinale virkninger observeredes hos hunde ved systemiske niveauer lig med eller mindre end det kliniske niveau ved den anbefalede dosis. Dehydreringslignende gastrointestinale- og nyrepåvirkninger observeredes også hos aber ved de højeste doser (systemiske niveauer lig med eller større end kliniske niveauer). Den ikke-kliniske toksikologiske profil af mycophenolatmofetil forekommer i overensstemmelse med bivirkninger observerede i de humane kliniske studier som nu fremviser bivirkningsdata der er mere relevante for en patientpopulation (se pkt. 4.8).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K-30
Magnesiumstearat
Croscarmellosennatrium

Tabletovertræk

Hypromellose (HPMC 2910)
Titandioxid (E171)
Macrogol (PEG 400)
Talcum
Indigocarmin (E 132)
Jernoxid, sort (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Transparent PVC/PVdC-aluminium blister i pakningsstørrelser af 50 eller 150 eller 50x1 tabletter pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/07/1/439/003 (50 tabletter)
EU/07/1/439/004 (150 tabletter)
EU/1/07/439/005 (50x1 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. februar, 2008
Dato for seneste fornyelse: 19. november 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederlandene

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu..>

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Ikke relevant.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og de nationale myndigheder skal være enige om indholdet og formen af uddannelsesprogrammet og et opfølgende spørgeskema ved graviditet, herunder også kommunikationsplaner, distributionsmetoder og alle andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammets formål er at sikre, at sundhedspersonale og patienter er bevidste om teratogeniciteten og mutageniciteten, nødvendigheden af graviditetstests før behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva initieres, kravene til prævention for både mandlige og kvindelige patienter, og hvilke tiltag der skal initieres, hvis der opstår graviditet under behandling med Mycophenolate mofetil Teva.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alt sundhedspersonale og patienter, som forventes at udskrive, udlevere eller anvende Mycophenolate mofetil Teva, i alle medlemslande, hvor Mycophenolate mofetil Teva markedsføres, har fået følgende uddannelsespakker:

- Uddannelsesmateriale for læger
- Informationsmateriale for patienter

Uddannelsesmateriale for sundhedspersonale skal indeholde:

- Produktresumé
- En vejledning for sundhedspersonale

Informationsmateriale for patienter skal indeholde:

- Indlægsseddel
- En vejledning for patienter

Uddannelsesmateriale skal indeholde følgende hovedemner:

Der skal udleveres vejledninger til henholdsvis sundhedspersonale og patienter. Informationen til patienter skal være hensigtsmæssig adskilt for henholdsvis mænd og kvinder. Følgende emner skal være dækket i disse vejledninger;

- Introduktionen til vejledningerne skal informere læseren om, at formålet med vejledningen er at informere om, at føtal eksponering skal undgås, og hvorledes risikoen for medfødte misdannelser og aborter, som er forbundet med mycophenolatmofetil, minimeres. Vejledningen skal forklare, at selv om denne vejledning er meget vigtig, så indeholder den ikke al information om mycophenolatmofetil, og at produktresuméet (sundhedspersonale) og indlægssedlen (patienter), som findes i pakningen med lægemiddel, skal også læses grundigt.
- Baggrundsinformation om mycophenolatmofetils teratogenicitet og mutagenicitet hos mennesker. Dette afsnit skal give vigtig baggrundsinformation om mycophenolatmofetils teratogenicitet og mutagenicitet. Afsnittet skal give detaljer om typen og omfanget af risikoen i overensstemmelse med informationen i produktresuméet. Informationen i dette afsnit skal sikre en korrekt forståelse for risikoen og forklare formålet med forholdsreglerne for at undgå graviditet. Vejledningen skal også nævne, at patienten ikke må give lægemidlet til andre personer.
- Vejledning til patienter: Dette afsnit skal understrege vigtigheden af en grundig, informativ og løbende dialog mellem patient og sundhedspersonale omkring de graviditetsrisici, der er forbundet med mycophenolatmofetil, og de relevante minimeringsstrategier, herunder alternative behandlingsmuligheder, hvis det er relevant. Nødvendigheden af graviditetsplanlægning skal fremhæves.
- Nødvendigheden af at undgå føtal eksponering: Kravene til prævention for fertile patienter før, under og efter behandling med mycophenolatmofetil. Kravene til prævention for seksuelt aktive mandlige patienter (herunder vasektomerede mænd) og for kvindelige patienter i den fertile alder skal forklares. Der skal være en klar beskrivelse af nødvendigheden af kontraception før, under og efter behandling med mycophenolatmofetil, herunder nærmere information om, hvor længe anvendelse af kontraception skal fortsætte, efter behandling er stoppet.

Derudover skal teksten for kvinder forklare kravene om graviditetstest før og under behandling med mycophenolatmofetil, herunder vejledning om to negative graviditetstests før initiering af behandling og vigtigheden af timingen af, hvornår disse tests udføres. Nødvendigheden af efterfølgende graviditetstests under behandlingen skal også forklares.

Vejledning om, at patienter ikke må være bloddonorer under behandlingen og i mindst 6 uger efter, at mycophenolat er seponeret. Ydermere, at mænd ikke må være sæddonorer under behandlingen og i 90 dage efter, at mycophenolat er seponeret.

Vejledning i, hvilke tiltag der skal igangsættes, hvis graviditet indtræder, eller hvis der er en mistanke om, at graviditet er indtrådt under behandling med mycophenolatmofetil eller kort tid efter behandlingen. Patienterne skal informeres om, at de ikke må stoppe med at tage mycophenolatmofetil,

men skal kontakte lægen med det samme. Det skal forklares, at den bedste fremgangsmåde vil blive fastlagt fra tilfælde til tilfælde, gennem en diskussion mellem den behandlende læge og patienten og baseret på fordele *versus* risici for den enkelte patient,

Derudover skal et opfølgende spørgeskema ved graviditet være godkendt af de nationale myndigheder. Spørgeskemaet skal indeholde fyldestgørende oplysninger om eksponering under graviditet, herunder tidsangivelse og dosis; behandlingsvarighed før og under graviditet; lægemidler, som har været anvendt samtidig; kendte teratogene risici og fyldestgørende oplysninger om medfødte misdannelser.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hårde kapsler
mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 kapsler
300 kapsler
100x1 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Mycophenolate mofetil Teva kapsler skal håndteres forsigtigt.
Kapslerne må ikke åbnes eller knuses, og pulveret i kapslerne må ikke indåndes eller komme i berøring med huden.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/439/001 (100 kapsler)
EU/1/07/439/002 (300 kapsler)
EU/1/07/439/006 (100x1 kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hårde kapsler
mycophenolatmofetil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmovertrukne tabletter
mycophenolatmofetil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 tabletter
150 tabletter
50x1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Mycophenolate mofetil Teva filmovertrukne tabletter skal håndteres med forsigtighed.
Tabletterne må ikke knuses.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/07/1/439/003 (50 tabletter)
EU/07/1/439/004 (150 tabletter)
EU/1/07/439/005 (50x1 tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmovertrukne tabletter

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmovertrukne tabletter
mycophenolatmofetil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Teva B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hårde kapsler mycophenolatmofetil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mycophenolate mofetil Teva
3. Sådan skal du tage Mycophenolate mofetil Teva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mycophenolate mofetil Teva er medicin, der anvendes til at nedsætte immunforsvaret.

Det aktive stof i denne medicin hedder mycophenolatmofetil.

Mycophenolate mofetil Teva anvendes til at forhindre kroppen i at afstøde en transplanteret nyre, hjerte eller lever. Det anvendes sammen med anden medicin med tilsvarende virkning (inklusive ciclosporin og binyrebarkhormon).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mycophenolate mofetil Teva

ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen.

Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet, prævention og amning”.

Tag ikke Mycophenolate mofetil Teva

- Hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Mycophenolate mofetil Teva (angivet i punkt 6).
- Hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid.

- Hvis du ikke anvender sikker prævention (se ”Graviditet, prævention og amning”).
- Hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager Mycophenolate mofetil Teva, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen med det samme, før behandling med Mycophenolat mofetil Teva igangsættes:

- Hvis du er over 65 år, kan du have en øget risiko for at få bivirkninger såsom visse virusinfektioner, blødninger i tarmen og vand i lungerne sammenlignet med yngre patienter.
- Hvis du oplever nogen form for tegn på infektion (f.eks. feber, ondt i halsen), uventede blå mærker og/eller blødning.
- Hvis du har eller nogensinde har haft problemer med dit fordøjelsessystem, f.eks. mavesår.
- Hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du eller din partner tager Mycophenolate mofetil Teva.
- Hvis du har en arvelig enzymmangel såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Mycophenolate mofetil Teva nedsætter din organismes forsvarsmekanismer. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Derfor skal du begrænse din udsættelse for sollys og ultraviolet (UV) lys ved hjælp af beskyttende beklædning og solblokker med høj beskyttelsesfaktor.

Du må ikke give blod under behandling med Mycophenolate mofetil Teva og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med Mycophenolate mofetil Teva og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

Børn og unge

Mycophenolate mofetil Teva anvendes til børn og unge (2-18 år) for at forhindre, at deres krop afstøder en transplanteret nyre.

Mycophenolate mofetil Teva bør ikke anvendes til børn og unge (2-18 år) i forbindelse med hjerte- eller levertransplantation.

Mycophenolate mofetil Teva bør under ingen omstændigheder anvendes til børn under 2 år, da der er begrænsede data for sikkerhed og virkning tilgængelige for denne aldersgruppe, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Brug af anden medicin sammen med Mycophenolate mofetil Teva

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Hvis du kan svare ja til nogen af de følgende spørgsmål, skal du tale med din læge, før du begynder at tage Mycophenolate mofetil Teva:

- Tager du nogen form for medicin, som indeholder:
 - azathioprin eller andre stoffer der nedsætter immunforsvaret (som undertiden gives til patienter efter en transplantationsoperation),
 - colestyramin (som bruges til behandling af patienter med for højt kolesteroltal),
 - rifampicin (antibiotika),
 - mavesårsmedicin eller protonpumpehæmmere (bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær, fosfatbindere (bruges til patienter med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat),
 - antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner
 - isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner
 - telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk
 - eller anden medicin (inklusive håndkøbsmedicin), som din læge ikke er bekendt med?
- Skal du vaccineres (levende vaccine)? Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må bruge.

Graviditet, prævention og amning

Prævention hos kvinder, som tager Mycophenolate mofetil Teva

Hvis du er en kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager Mycophenolate mofetil Teva, herunder:

- Før du starter med at tage Mycophenolate mofetil Teva
- Under hele behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage Mycophenolate mofetil Teva.

Kontakt lægen om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for prævention er bedre, da dette vil gøre risikoen for utilsigtet graviditet mindre. **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Du kan ikke blive gravid, hvis én eller flere af følgende tilstande gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid).
- Dine æggeledere og begge dine æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi).
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi).
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi).
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder.
- Du er barn eller teenager, og endnu ikke har fået menstruation.

Prævention hos mænd, som tager Mycophenolate mofetil Teva

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det, at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage Mycophenolate mofetil Teva.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici og alternative behandlinger.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- Du planlægger at blive gravid.
- Du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid.
- Hvis du har sex uden at anvende sikker prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva, indtil du ser lægen.

Graviditet

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50 %) og svære misdannelser (23-27 %) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida)). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

Amning

Tag ikke Mycophenolate mofetil Teva, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mycophenolate mofetil Teva påvirker i moderat grad din evne til at føre motorkøretøj og bruge værktøj eller maskiner. Hvis du oplever døsigthed, følelsesløshed eller forvirring, bør du tale med din læge eller sygeplejerske, og vente med at føre motorkøretøj og bruge værktøj eller maskiner til du har fået det bedre.

Mycophenolate mofetil Teva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Mycophenolate Mofetil Teva

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din behandling startes af og overvåges af en læge, som er specialiseret i transplantationer.

Den sædvanlige dosis er:

Nyretransplantation

Voksne

Den første dosis gives inden for 72 timer efter transplantationen. Den anbefalede daglige dosis er 8 kapsler (2 g af den aktive bestanddel) indtaget som to separate doser. Det vil sige, at man skal tage 4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om aftenen.

Børn og unge (2-18 år)

Dosis afhænger af barnets størrelse. Din læge afgør den mest passende dosis baseret på legemsoverfladens areal (højde og vægt). Den anbefalede dosis er 600 mg/m² to gange daglig.

Hjertetransplantation

Voksne

Den første dosis gives inden for 5 døgn efter transplantationen. Den anbefalede daglige dosis er 12 kapsler (3 g af den aktive bestanddel) indtaget som to separate doser. Det vil sige, at man skal tage 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om aftenen.

Børn

Der er ingen information om brug af Mycophenolate mofetil Teva til hjertetransplanterede børn.

Levertransplantation

Voksne

Den første dosis til indtagelse gennem munden gives tidligst 4 dage efter transplantationen, og når du er i stand til at indtage medicin gennem munden. Den anbefalede daglige dosis er 12 kapsler (3 g aktivt stof) indtaget som to separate doser. Det vil sige, at man skal tage 6 kapsler om morgenen og 6 kapsler om aftenen.

Børn

Der er ingen information om brug af Mycophenolate mofetil Teva til levertransplanterede børn.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Synk kapslerne hele med et glas vand. Du kan tage dem med eller uden mad. De må ikke brækkes over eller knuses. Indtag ikke kapsler, der er åbne eller gået itu. Undgå kontakt med pulver fra

itugåede kapsler. Hvis en kapsel går i stykker ved et uheld, og du har fået noget af pulveret på huden, skal du vaske huden med sæbe og vand. Hvis du får pulver fra en itugået kapsel, i øjnene eller i munden, skal du skylle grundigt med rigeligt, frisk vand.

Behandlingen skal fortsætte så længe, du har behov for at få nedsat immunforsvaret, for at hindre afstødning af det transplanterede organ.

Hvis du har taget for meget Mycophenolate mofetil Teva

Det er vigtigt ikke at indtage for mange kapsler. Kontakt det nærmeste hospital, den nærmeste skadestue eller din læge, hvis du har slugt flere kapsler, end du har fået anvist, eller hvis du formoder, at et barn har slugt nogle af kapslerne.

Hvis du har glemt at tage Mycophenolate mofetil Teva

Hvis du på noget tidspunkt har glemt at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Mycophenolate mofetil Teva

Stop ikke med at tage Mycophenolate mofetil Teva, bare fordi du måtte få det bedre. Det er vigtigt at indtage medicinen så lang tid, som din læge har fortalt dig. Hvis behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva stoppes, kan risikoen for afstødning af det transplanterede organ øges. Stop ikke med at tage din medicin, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogle af de følgende alvorlige bivirkninger – du kan have behov for akut medicinsk behandling:

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen.
- du har uventede blå mærker eller blødninger.
- du har et udslæt, hævelse af ansigt, læber, tunge eller halsen, med vejrtrækningsbesvær – du kan have en alvorlig allergisk reaktion på lægemidlet (såsom anafylaksi, angioødem).
- din afføring er sort eller blodig, eller du kaster blod op eller mørke partikler, der ligner kaffegrums. Det kan være tegn på blødning i mave eller tarm.

Hyppigheden af visse bivirkninger afhænger af det transplanterede organ, dvs. nogle bivirkninger kan forekomme mere eller mindre hyppigt, afhængigt af om lægemidlet tages for at forhindre, at din krop afstøder et transplanteret hjerte eller en transplanteret nyre. For klarhedens skyld anføres hver bivirkning altid under dens største hyppighed.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- bakterielle, virale og/eller svampeinfektioner
- alvorlig infektion, som kan påvirke hele kroppen
- fald i antallet af hvide blodceller, blodplader eller røde blodceller, hvilket kan resultere i en øget risiko for infektioner, blå mærker, blødninger, kortåndethed og svaghed
- blødning under huden
- stigning i antallet af hvide blodceller
- for megen syre i kroppen
- højt niveau af kolesterol og/eller fedtstoffer i blodet
- højt niveau af sukker i blodet

- højt niveau af kalium i blodet, lavt niveau af kalium, magnesium, calcium og/eller fosfat i blodet
- højt niveau af urinsyre i blodet, podagra (urinsyregigt)
- rastløshed, unormale tanker; opfattelse og bevidsthedsniveauer, depression, angst, søvnbesvær
- øget muskelspænding, rysten, søvnighed, svimmelhed, hovedpine, snurren, prikken eller følelseløshed
- hurtigere hjerteslag
- lavt/højt blodtryk, blodkarudvidelse
- væskeophobning i lungerne, stakåndethed, hoste
- oppustet mave
- opkastning, mavesmerter, diarré, kvalme
- forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luft i maven (flatulens)
- nedsat appetit
- ændringer i forskellige laboratorieparametre
- leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene
- vækst i huden, udslæt, akne
- muskelsvaghed
- ledsmerter
- nyreproblemer
- blod i urinen
- feber, kuldefornemmelse, smerter, svaghed og kraftløshed
- væskeophobning i kroppen
- del af et indvendigt organ eller væv, som buler ud gennem et svagt sted i mavemusklernes muskelsmerter, nakke- og rygsmerter

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hudkræft eller godartede vækster på huden
- abnorm og overdriven vævsvækst
- fald i antallet af alle blodceller
- godartet forstørrelse af lymfeknuderne, betændelsesændringer i huden (pseudolymfom)
- vægttab
- abnorm tankevirksomhed
- anfald
- ændringer i smagssansen
- blodprop, der dannes i en vene
- betændelse i det væv, der dækker den indre væg af bughulen (abdomen) og dækker de fleste organer i bughulen
- tarmblokering
- tyktarmsbetændelse, som giver mavesmerter eller diarré (nogle gange forårsaget af cytomegalovirus), sår i munden og/eller mavesår og/eller sår i tolvfingertarmen, betændelse i maven, spiserøret og/eller munden og læberne
- bøvsn
- hårtab
- følelse af utilpashed
- overvækst af tandkødet
- betændelse i bugspytkirtlen, som giver svære smerter i maven og ryggen

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- infektioner med protozoer (encellede organismer)
- spredning af lymfevæv, herunder kræftsvulster
- utilstrækkelig produktion af røde blodceller
- alvorlige sygdomme i knoglemarven
- ophobning af lymfevæske i kroppen

- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af arvæv i lungene). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed.
- fald i antallet af antistoffer i blodet
- betydelig reduktion af antallet af visse hvide blodceller (mulige symptomer er feber, ondt i halsen, hyppige infektioner (agranulocytose).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- ændringer i den indre tyndtarmsvæg (intestinal villus atrofi)
- alvorlig betændelse af hinden, der dækker hjernen og rygmarven
- alvorlig betændelse i hjertet og hjerteklapperne
- bakterieinfektioner, der sædvanligvis resulterer i en alvorlig lungesygdom (tuberkulose, atypisk mycobakteriel infektion)
- alvorlig nyresygdom (BK-virus forbundet med nefropati)
- alvorlig sygdom i centralnervesystemet (JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati)
- fald i antallet af visse hvide blodceller (neutropeni)
- ændring af formen af visse hvide blodceller

Stop ikke med at tage din medicin, medmindre du først har talt med din læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteret og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Mycophenolate mofetil Teva indeholder:

- Aktivt stof: mycophenolatmofetil.
Hver kapsel indeholder 250 mg mycophenolatmofetil
- Øvrige indholdsstoffer:
Kapselindhold
Pregelatineret majsstivelse
Povidon K-30
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Kapselskal
Hoved
Indigo carmin (E132)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Krop

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Sort blæk indeholder: Sort jernoxid (E172), propylenglycol og kaliumhydroxid

Udseende og pakningsstørrelser

Hårde kapsler

Krop: er uigennemsigtig karamelfarvet printet "250" aksialt med sort blæk.

Hoved: er uigennemsigtig lyseblå printet "M" aksialt med sort blæk.

Mycophenolate mofetil Teva 250 mg hårde kapsler fås i PVC/PVdC-aluminium blister i pakningsstørrelser på 100 eller 300 eller 100x1 kapsler pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Holland

Fremstiller

Teva Pharmaceuticals Works Private Limited Company

Pallagi út 13.

Debrecen H-4042

Ungarn

Pharmachemie B.V

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederlandene

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД

Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret i {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside.

Indlægsseddel: Information til patienten

Mycophenolate mofetil Teva 500 filmovertrukne tabletter mycophenolatmofetil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selv om de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mycophenolate mofetil Teva
3. Sådan skal du tage Mycophenolate mofetil Teva
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mycophenolate mofetil Teva er medicin, der anvendes til at nedsætte immunforsvaret.

Det aktive stof i denne medicin hedder mycophenolatmofetil.

Mycophenolate mofetil Teva anvendes til at forhindre kroppen i at afstøde en transplanteret nyre, hjerte eller lever. Det anvendes sammen med anden medicin med tilsvarende virkning (inklusive ciclosporin og binyrebarkhormon).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mycophenolate mofetil Teva

ADVARSEL

Mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før behandlingen igangsættes, og du skal følge lægens råd vedrørende prævention.

Lægen vil tale med dig og give dig skriftlig information, især om mycophenolats virkninger på fosteret. Læs informationen grundigt og følg vejledningen.

Hvis du ikke helt forstår informationen, skal du bede lægen om at forklare den igen, før du tager mycophenolat. Se også yderligere information i dette afsnit under ”Advarsler og forsigtighedsregler” og ”Graviditet, prævention og amning”.

Tag ikke Mycophenolate mofetil Teva

- Hvis du er allergisk over for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre eller et af de øvrige indholdsstoffer i Mycophenolate mofetil Teva (angivet i punkt 6).
- Hvis du er kvinde og kan blive gravid, og der ikke foreligger en negativ graviditetstest, før du har fået den første recept, eftersom mycophenolat forårsager medfødte misdannelser og abort.
- Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid eller tror, at du kan være gravid.
- Hvis du ikke anvender sikker prævention (se ”Graviditet, prævention og amning”).
- Hvis du ammer.

Tag ikke dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Spørg lægen eller på apoteket, før du tager Mycophenolate mofetil Teva, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen med det samme, før behandling med Mycophenolate mofetil Teva igangsættes:

- Hvis du er over 65 år, kan du have en øget risiko for at få bivirkninger såsom visse virusinfektioner, blødninger i tarmen og vand i lungerne sammenlignet med yngre patienter.
- Hvis du oplever nogen form for tegn på infektion (f.eks. feber, ondt i halsen), uventede blå mærker og/eller blødning.
- Hvis du har eller nogensinde har haft problemer med dit fordøjelsessystem, f.eks. mavesår.
- Hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du bliver gravid, mens du eller din partner tager Mycophenolate mofetil Teva.
- Hvis du har en arvelig enzymmangel såsom Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller syndrom.

Mycophenolate mofetil Teva nedsætter din organismes forsvarsmekanismer. Af denne grund er der en øget risiko for hudkræft. Derfor skal du begrænse din udsættelse for sollys og ultraviolet (UV) lys ved hjælp af beskyttende beklædning og solblokker med høj beskyttelsesfaktor.

Du må ikke give blod under behandling med Mycophenolate mofetil Teva og i mindst 6 uger efter behandlingens ophør. Mænd må ikke være sæddonorer under behandling med Mycophenolate mofetil Teva og i mindst 90 dage efter behandlingens ophør.

Børn og unge

Mycophenolate mofetil Teva anvendes til børn og unge (2-18 år) for at forhindre, at deres krop afstøder en transplanteret nyre.

Mycophenolate mofetil Teva bør ikke anvendes til børn og unge (2-18 år) i forbindelse med hjerte- eller levertransplantation.

Mycophenolate mofetil Teva bør under ingen omstændigheder anvendes til børn under 2 år, da der er begrænsede data for sikkerhed og virkning tilgængelige for denne aldersgruppe, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Brug af anden medicin sammen med Mycophenolate mofetil Teva

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Hvis du kan svare ja til nogen af de følgende spørgsmål, skal du tale med din læge, før du begynder at tage Mycophenolate mofetil Teva:

- Tager du nogen form for medicin, som indeholder:
 - azathioprin eller andre stoffer der nedsætter immunforsvaret (som undertiden gives til patienter efter en transplantationsoperation),
 - colestyramin (som bruges til behandling af patienter med for højt kolesteroltal),
 - rifampicin (antibiotika),
 - mavesårsmedicin eller protonpumpehæmmere (bruges mod for meget mavesyre, f.eks. ved fordøjelsesbesvær, fosfatbindere (bruges til patienter med kronisk nyresvigt for at reducere absorptionen af fosfat),
 - antibiotika – bruges til behandling af bakterielle infektioner
 - isavuconazol – bruges til behandling af svampeinfektioner
 - telmisartan – bruges til behandling af forhøjet blodtryk
 - eller anden medicin (inklusive håndkøbsmedicin), som din læge ikke er bekendt med?
- Skal du vaccineres (levende vaccine)? Din læge vil rådgive dig om, hvilke vacciner du må bruge.

Graviditet, prævention og amning

Prævention hos kvinder, som tager Mycophenolate mofetil Teva

Hvis du er en kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en effektiv præventionsmetode, mens du tager Mycophenolate mofetil Teva, herunder:

- Før du starter med at tage Mycophenolate mofetil Teva

- Under hele behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva
- I 6 uger efter du er stoppet med at tage Mycophenolate mofetil Teva.

Kontakt lægen om den bedst egnede prævention for dig. Det vil afhænge af din situation. Brug af to former for prævention er bedre, da dette vil gøre risikoen for utilsigtet graviditet mindre. **Kontakt lægen så hurtigt som muligt, hvis du tror at din prævention har svigtet, eller hvis du har glemt at tage de svangerskabsforebyggende tabletter (f.eks. p-piller).**

Du kan ikke blive gravid, hvis én eller flere af følgende tilstande gælder for dig:

- Du har passeret overgangsalderen, dvs. er mindst 50 år, og din sidste menstruation var for mere end et år siden (hvis din menstruation er stoppet, fordi du er blevet behandlet for kræft, er der stadigvæk mulighed for, at du kan blive gravid).
- Dine æggeledere og begge dine æggestokke er blevet fjernet ved operation (bilateral salpingo-ooforektomi).
- Din livmoder (uterus) er blevet fjernet ved operation (hysterektomi).
- Dine æggestokke er ophørt med at fungere (for tidligt ovariesvigt, som er blevet bekræftet af en speciallæge i gynækologi).
- Du blev født med en af følgende sjældne tilstande, som gør graviditet umulig: XY-genotype, Turners syndrom eller manglende livmoder.
- Du er barn eller teenager, og endnu ikke har fået menstruation.

Prævention hos mænd, som tager Mycophenolate mofetil Teva

Tilgængelige data indikerer ikke øget risiko for misdannelser eller abort hvis faderen tager mycophenolat. En risiko kan dog ikke udelukkes helt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales det, at du eller din kvindelige partner bruger pålidelig prævention under behandlingen og i 90 dage efter, at du er stoppet med at tage Mycophenolate mofetil Teva.

Hvis du planlægger at få et barn, skal du tale med din læge om potentielle risici og alternative behandlinger.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Lægen vil tale med dig om risici i forbindelse med graviditet og alternative behandlinger, du kan tage for at forhindre afstødning af det transplanterede organ, hvis:

- Du planlægger at blive gravid.
- Du ikke får din menstruation eller tror, du ikke har fået din menstruation eller har en usædvanlig menstruation eller tror, at du er gravid.
- Hvis du har sex uden at anvende sikker prævention.

Hvis du bliver gravid under behandlingen med mycophenolat, skal du straks kontakte lægen. Fortsæt dog behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva, indtil du ser lægen.

Graviditet

Mycophenolat forårsager en meget høj frekvens af aborter (50 %) og svære misdannelser (23-27 %) hos det ufødte barn. Medfødte misdannelser, som har været rapporteret, inkluderer abnormiteter i ører, øjne og ansigt (læbe-gane spalte) eller i fingrenes udvikling, samt i hjerte, spiserør, nyrer og nervesystem (f.eks. manglende sammenvoksning af ryggraden (spina bifida)). Barnet kan have en eller flere af disse misdannelser.

Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal der foreligge en negativ graviditetstest, før du må påbegynde behandlingen, og du skal følge lægens råd om prævention. Lægen kan kræve mere end én test for at sikre, at du ikke er gravid, før du påbegynder behandlingen.

Amning

Tag ikke Mycophenolate mofetil Teva, hvis du ammer. Dette skyldes, at små mængder af medicinen kan passere over i mælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mycophenolate mofetil Teva påvirker i moderat grad din evne til at føre motorkøretøj og bruge værktøj eller maskiner. Hvis du oplever dødsighed, følelsesløshed eller forvirring, bør du tale med din læge eller sygeplejerske, og vente med at føre motorkøretøj og bruge værktøj eller maskiner til du har fået det bedre.

Mycophenolate mofetil Teva indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Mycophenolate Mofetil Teva

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Din behandling startes af og overvåges af en læge, som er specialiseret i transplantationer.

Den sædvanlige dosis er:

Nyretransplantation

Voksne

Den første dosis gives inden for 72 timer efter transplantationen. Den anbefalede daglige dosis er 4 tabletter (2 g af den aktive bestanddel) indtaget som to separate doser. Det vil sige, at man skal tage 2 tabletter om morgenen og 2 tabletter om aftenen.

Børn og unge (2-18 år)

Dosis afhænger af barnets størrelse. Din læge afgør den mest passende dosis baseret på legemsoverfladens areal (højde og vægt). Den anbefalede dosis er 600 mg/m² to gange daglig.

Hjertetransplantation

Voksne

Den første dosis gives inden for 5 døgn efter transplantationen. Den anbefalede daglige dosis er 6 tabletter (3 g af den aktive bestanddel) indtaget som to separate doser. Det vil sige, at man skal tage 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om aftenen.

Børn

Der er ingen information om brug af Mycophenolate mofetil Teva til hjertetransplanterede børn.

Levertransplantation

Voksne

Den første dosis Mycophenolate mofetil Teva til indtagelse gennem munden gives tidligst 4 dage efter transplantationen, og når du er i stand til at indtage medicin gennem munden. Den anbefalede daglige dosis er 6 tabletter (3 g aktivt stof) indtaget som to separate doser. Det vil sige, at man skal tage 3 tabletter om morgenen og 3 tabletter om aftenen.

Børn

Der er ingen information om brug af Mycophenolate mofetil Teva til levertransplanterede børn.

Anvendelsesmåde og indgivelsesvej

Synk tabletterne hele med et glas vand. Du kan tage dem med eller uden mad. De må ikke brækkes over eller knuses.

Behandlingen skal fortsætte så længe, du har behov for at få nedsat immunforsvaret, for at hindre afstødning af det transplanterede organ.

Hvis du har taget for meget Mycophenolate mofetil Teva

Det er vigtigt ikke at indtage for mange tabletter. Kontakt det nærmeste hospital, den nærmeste skadestue eller din læge, hvis du har slugt flere tabletter end, du har fået anvist, eller hvis du formoder, at et barn har slugt nogle af tabletterne.

Hvis du har glemt at tage Mycophenolate mofetil Teva

Hvis du på noget tidspunkt har glemt at tage medicinen, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Fortsæt derefter med at tage den til de sædvanlige tider.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Mycophenolate mofetil Teva

Stop ikke med at tage Mycophenolate mofetil Teva, bare fordi du måtte få det bedre. Det er vigtigt at indtage medicinen så lang tid, som din læge har fortalt dig. Hvis behandlingen med Mycophenolate mofetil Teva stoppes, kan risikoen for afstødning af det transplanterede organ øges. Stop ikke med at tage din medicin, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogle af de følgende alvorlige bivirkninger – du kan have behov for akut medicinsk behandling:

- du har tegn på infektion, såsom feber eller ondt i halsen.
- du har uventede blå mærker eller blødninger.
- du har et udslæt, hævelse af ansigt, læber, tunge eller halsen, med vejrtrækningsbesvær – du kan have en alvorlig allergisk reaktion på lægemidlet (såsom anafylaksi, angioødem).
- din afføring er sort eller blodig, eller du kaster blod op eller mørke partikler, der ligner kaffegrums. Det kan være tegn på blødning i mave eller tarm.

Hyppigheden af visse bivirkninger afhænger af det transplanterede organ, dvs. nogle bivirkninger kan forekomme mere eller mindre hyppigt, afhængigt af om lægemidlet tages for at forhindre, at din krop afstøder et transplanteret hjerte eller en transplanteret nyre. For klarhedens skyld anføres hver bivirkning altid under dens største hyppighed.

Andre bivirkninger

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- bakterielle, virale og/eller svampeinfektioner
- alvorlig infektion, som kan påvirke hele kroppen
- fald i antallet af hvide blodceller, blodplader eller røde blodceller, hvilket kan resultere i en øget risiko for infektioner, blå mærker, blødninger, kortåndethed og svaghed
- blødning under huden
- stigning i antallet af hvide blodceller
- for megen syre i kroppen
- højt niveau af kolesterol og/eller fedtstoffer i blodet
- højt niveau af sukker i blodet
- højt niveau af kalium i blodet, lavt niveau af kalium, magnesium, calcium og/eller fosfat i blodet
- højt niveau af urinsyre i blodet, podagra (urinsyregigt)
- rastløshed, unormale tanker; opfattelse og bevidsthedsniveauer, depression, angst, søvnbesvær
- øget muskelspænding, rysten, søvnighed, svimmelhed, hovedpine, snurren, prikken eller følelsesløshed
- hurtigere hjerteslag

- lavt/højt blodtryk, blodkarudvidelse
- væskeophobning i lungerne, stakåndethed, hoste
- oppustet mave
- opkastning, mavesmerter, diarré, kvalme
- forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luft i maven (flatulens)
- nedsat appetit
- ændringer i forskellige laboratorieparametre
- leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene
- vækst i huden, udslæt, akne
- muskelsvaghed
- ledsmerter
- nyreproblemer
- blod i urinen
- feber, kuldefornemmelse, smerter, svaghed og kraftløshed
- væskeophobning i kroppen
- del af et indvendigt organ eller væv, som buler ud gennem et svagt sted i mavemusklernes muskelsmerter, nakke- og rygsmerter

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hudkræft eller godartede vækster på huden
- abnorm og overdriven vævsvækst
- fald i antallet af alle blodceller
- godartet forstørrelse af lymfeknuderne, betændelsesændringer i huden (pseudolymfom)
- vægttab
- abnorm tankevirksomhed
- anfald
- ændringer i smagssansen
- blodprop, der dannes i en vene
- betændelse i det væv, der dækker den indre væg af bughulen (abdomen) og dækker de fleste organer i bughulen
- tarmblokering
- tyktarmsbetændelse, som giver mavesmerter eller diarré (nogle gange forårsaget af cytomegalovirus), sår i munden og/eller mavesår og/eller sår i tolvfingertarmen, betændelse i maven, spiserøret og/eller munden og læberne
- bøvsn
- hårtab
- følelse af utilpashed
- overvækst af tandkødet
- betændelse i bugspytkirtlen, som giver svære smerter i maven og ryggen

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- infektioner med protozoer (encellede organismer)
- spredning af lymfevæv, herunder kræftsvulster
- utilstrækkelig produktion af røde blodceller
- alvorlige sygdomme i knoglemarven
- ophobning af lymfevæske i kroppen
- kortåndethed, hoste, som kan skyldes bronkiektasi (en tilstand, hvor bronkierne er abnormt udvidede) eller lungefibrose (dannelse af arvæv i lungene). Kontakt lægen, hvis du udvikler vedvarende hoste eller kortåndethed.
- fald i antallet af antistoffer i blodet
- betydelig reduktion af antallet af visse hvide blodceller (mulige symptomer er feber, ondt i halsen, hyppige infektioner (agranulocytose)).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- ændringer i den indre tyndtarmsvæg (intestinal villus atrofi)
- alvorlig betændelse af hinden, der dækker hjernen og rygmarven
- alvorlig betændelse i hjertet og hjerteklapperne
- bakterieinfektioner, der sædvanligvis resulterer i en alvorlig lungesygdom (tuberkulose, atypisk mycobakteriel infektion)
- alvorlig nyresygdom (BK-virus forbundet med nefropati)
- alvorlig sygdom i centralnervesystemet (JC-virus forbundet med progressiv multifokal leukoencefalopati)
- fald i antallet af visse hvide blodceller (neutropeni)
- ændring af formen af visse hvide blodceller

Stop ikke med at tage din medicin, medmindre du først har talt med din læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteret og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Mycophenolate mofetil Teva indeholder:

- Aktivt stof: mycophenolatmofetil.
Hver tablet indeholder 500 mg mycophenolatmofetil.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletkerne
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K-30
Magnesiumstearat
Croscarmellosenatrium
Tabletovertræk
Hypromellose (HPMC 2910)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (PEG 400)
Talcum
Indigocarmin (E132)
Sort jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Filmovertrukne tabletter

Lys lilla oval formet filmovertrukken tablet med præget med "M500" på den ene side og glat på den anden side.

Mycophenolate mofetil Teva 500 mg filmovertrukket tabletter fås i PVC/PVdC-aluminium blistre i pakningsstørrelser på 50 og 150 eller 50x1 tabletter pr. karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Fremstiller

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

Pharmachemie B.V
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederlandene

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Denne indlægsseddel blev senest ændret i {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre, er PRAC's videnskabelige konklusioner følgende:

I lyset af tilgængelige data vedrørende udskillelse af mycophenolsyre i modermælk fra litteraturen, vurderer PRAC, at udskillelse af mycophenolsyre i modermælk i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for centralt godkendte lægemidler indeholdende mycophenolatmofetil, mycophenolsyre, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter gennemgang af PRAC's anbefalinger, tilslutter CHMP sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for anbefalingerne.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for mycophenolatmofetil, mycophenolsyre er CHMP af den opfattelse, at *benefit/risk*-forholdet for de lægemidler, der indeholder mycophenolatmofetil, mycophenolsyre forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelse ændres.