

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Mykofenolatmofetil Actavis 500 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af mýcófénólat mofetíl. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur.

Fjólubláar hylkjalaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, með ígreiptu „AHI“ á annarri hlið og „500“ á hinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Mykofenolatmofetil Actavis er ætlað til nota samhliða ciklósporíni og barksterum fyrirbyggjandi gegn bráðri höfnun á ígræðslu hjá sjúklingum sem fá ósamgena nýrna-, hjarta- eða lifrarígræðslu.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvörðun um notkun og meðferð með Mykofenolatmofetil Actavis á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

##### Notkun við nýrnaígræðslur:

Fullorðnir: Hefja á meðferð með Mykofenolatmofetil Actavis til inntöku innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur).

Börn og unglíngar (2 til 18 ára að aldri): Ráðlagður skammtur af mýcófénólat mofetíli er 600 mg/m<sup>2</sup> til inntöku tvisvar á dag (að hámarki 2 g á dag). Mykofenolatmofetil Actavis töflum á einungis að ávísa til sjúklinga með líkamsyfirborð yfir 1,5 m<sup>2</sup> í skammti sem nemur 1 g tvisvar á dag (2 g dagsskammtur).

Þar sem sumar aukaverkanir koma oft fram í þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8) en hjá fullorðnum gæti þurft tímabundið að minnka skammta eða tjúfa meðferð; taka verður tillit til klínískra þátta sem skipta máli þ.m.t. hversu alvarlegar aukaverkanirnar eru.

Börn (< 2 ára): Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um öryggi og verkun hjá börnum undir 2 ára aldri.

Þessar upplýsingar eru ófullnægjandi til að byggja á skammtaráðleggingar og því er notkun fyrir þennan aldurshóp ekki ráðlögð.

##### Notkun við hjartaígræðslur:

Fullorðnir: Hefja á meðferð með Mykofenolatmofetil Actavis til inntöku innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá hjartaþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn: Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn sem farið hafa í hjartaígræðslu.

### Notkun við lifrarígræðslur:

Fullorðnir: Gefa skal mýcófénólat mofetíl í æð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á Mykofenolatmofetil Actavis til inntöku um leið og sjúklingurinn þolir. Ráðlagður skammtur til inntöku hjá lifrarþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

Börn: Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir börn sem farið hafa í lifrarígræðslu.

Notkun hjá öldruðum (≥ 65 ára): Ráðlagður skammtur sem nemur 1 g gefinn tvisvar á dag hjá nýrnaþegum og 1,5 g tvisvar á dag hjá hjarta- eða lifrarþegum hentar fyrir aldraða.

Notkun við skerta nýrnastarfsemi: Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði < 25 ml•mín<sup>-1</sup>•1,73 m<sup>-2</sup>), þegar nokkuð er liðið frá ígræðslu, á að forðast að gefa stærri skammta en 1 g tvisvar á dag. Ennfremur skal fylgjast náið með þessum sjúklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum þótt nýrun taki seint við sér eftir aðgerð (sjá kafla 5.2). Ekki eru til staðar upplýsingar um hjarta-eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Notkun við alvarlega skerta lifrarstarfsemi: Ekki þarf að aðlaga skammta hjá nýrnaþegum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki liggja fyrir upplýsingar um hjartaþega með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Meðferð við höfnun: MPA (mýcófénólsýra) er virkt umbrotsefni mýcófénólat mofetíls. Höfnun á nýrnaígræðslu breytir ekki lyfjahvörfum MPA; ekki er þörf á að minnka skammta af Mykofenolatmofetil Actavis eða rjúfa meðferð. Ekki er grundvöllur fyrir að aðlaga skammta Mykofenolatmofetil Actavis eftir hjartaígræðslu. Upplýsingar um lyfjahvörf meðan á höfnun lifrarígræðslu stendur eru ekki fyrirliggjandi.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmisviðbrögð gegn Mykofenolatmofetil Actavis hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8). Því er mælt gegn notkun Mykofenolatmofetil Actavis hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófénólat mofetíli eða mýcófénólat sýru.

Mælt er gegn notkun Mykofenolatmofetil Actavis hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

Fyrir upplýsingar um notkun á meðgöngu og kröfur um getnaðarvarnir sjá kafla 4.6.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið Mykofenolatmofetil Actavis, er hættara við að fá eitilæxli og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð (sjá kafla 4.8). Áhættan virðist vera tengd því hve mikil og langvinn bælingin er frekar en notkun tiltekinna efna. Almenn er ráðlagt að takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla á húðina með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn með háum varnarstuðli til að lágmarka hættu á húðkrabbameini.

Sjúklingum sem fá Mykofenolatmofetil Actavis skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænta marbletti, blæðingu eða önnur merki um bælingu á beinmerg.

Of mikil bæling á ónæmiskerfinu eykur næmi fyrir sýkingum þ.m.t. tækifærissýkingum, banvænum sýkingum og blóðsýkingum (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á m. mýcófénólat mofetíli, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8).

Meðal tækifærissýkinganna er nýrnakvilli af völdum BK veiru og framsækinn fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilli (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) af völdum JC veiru.

Sýkingarnar fylgja oft mikilli ónæmisbælingu og geta leitt til alvarlegs eða lífshættulegs ástands sem lækna skulu hafa í huga við mismunagreiningu ónæmisbældra sjúklinga með hnignandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugakerfi.

Fylgjast á með sjúklingum á Mykofenolatmofetil Actavis varðandi hvítkornafæð sem getur tengst lyfinu sjálfu, samhliða lyfjagjöf, veirusýkingum eða fleiri en einum af þessum þáttum. Sjúklingar á Mykofenolatmofetil Actavis eiga að fara í heildarblóðkornatalningu vikulega fyrsta mánuðinn, tvisvar í mánuði á öðrum og þriðja mánuði meðferðar og síðan einu sinni í mánuði út fyrsta árið. Ef hvítkornafæð kemur fram (heildarfjöldi hvítkorna  $< 1,3 \times 10^3$ /míkról), getur verið rétt að gera hlé á Mykofenolatmofetil Actavis meðferð eða stöðva hana.

Láta skal sjúklinga vita að bólusetningar geti gefið minni árangur og að forðast eigi notkun lifandi, veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með Mykofenolatmofetil Actavis stendur (sjá kafla 4.5). Inflúensubólusetning gæti gagnast sjúklingum. Þeir sem ávísu lyfinu ættu að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

Þar sem mýcófénólat mofetil hefur tengst aukinni tíðni aukaverkana í meltingarvegi, þar á meðal sjaldgæfum tilvikum um sár í meltingarvegi, blæðingum og rofi, skal gæta varúðar þegar Mykofenolatmofetil Actavis er gefið sjúklingum með virka, alvarlega sjúkdóma í meltingarvegi.

Mykofenolatmofetil Actavis er IMPDH (ínósín mónófosfat dehydógenasa) hemill. Því ætti, af fræðilegum ástæðum, að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hypoxantín-gúanín fosfóríbósýl-transferasa (HGPRT), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

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

Í ljósi marktækrar minnkunar á flatarmáli undir þéttiferli (AUC) fyrir mýcófénólat sýru af völdum kólestryamíns, skal gæta varúðar þegar Mykofenolatmofetil Actavis er gefið samhliða lyfjum sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrásina þar sem það getur dregið úr áhrifum Mykofenolatmofetil Actavis.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um ávinning umfram áhættu af mýcófénólat mofetili í samsetningu með takrólímus eða sirólímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Acíklóvír: Plasmabéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýcófénólat mofetil var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólglykúróníðs mýcófénólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8%) og eru ekki taldar klínískt marktækar. Þar sem plasmabéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og þéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýcófénólat mofetil og acíklóvír, eða forlyf þess, t.d. valacíklóvír, keppi um útskilnað með píplaseytingu og frekari aukning á þéttni beggja lyfja getur þá komið fram.

Sýrubindandi lyf með magnesíum og álhydroxíðum: Frásog mýcófénólat mofetils minnkaði þegar það var gefið með sýrubindandi lyfjum.

Kólestryamín: Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófénólat mofetili hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestryamíni þrisvar á dag í 4 daga, minnkaði flatarmál undir þéttiferli (AUC) fyrir MPA um 40% (sjá kafla 4.4 og kafla 5.2). Gæta skal varúðar við samhliða gjöf þar sem það getur dregið úr áhrifum Mykofenolatmofetil Actavis. Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic circulation): Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum mýcófénólats mofetils.

**Cyklósporín A:** Mýcófénólat mofetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf cyklósporín A.

Hins vegar, ef samhliða gjöf cyklósporíns er stöðvuð, má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA.

**Gancíklóvír:** Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófénólati til inntöku og gancíklóvíri í æð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mýcófénólats mofetíls (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliða gjöf þessara efna (sem keppa um nýrnápíplaseytingu) leiði til aukningar á styrkleika MPAG og gancíklóvírs. Ekki er gert ráð fyrir neinni meiri háttar breytingu á lyfjahvörfum MPA og ekki er farið fram á skammtaaðlögun á mýcófénólati mofetíl. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá mýcófénólat mofetíl og gancíklóvír eða forlyf þess, t.d. valgancíklóvír, samhliða skal fylgjast með skammtaráðleggingum fyrir gancíklóvír og hafa á góða gát á sjúklingum.

**Getnaðarvarnarlyf til inntöku:** Samtímis gjöf mýcófénólats mofetíls og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif á lyfjahvörf og lyfhrif getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

**Rífampicín:** Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka cyklósporín, leiddi samhliða gjöf mýcófénólats mofetíls og rífampicíns til 18% til 70% minnkunar á áhrifum MPA ( $AUC_{0-12 \text{ klst.}}$ ). Ráðlagt er að fylgjast með þéttni MPA og aðlaga mýcófénólat mofetíl skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

**Sirólímús:** Hjá nýrnaþegum leiddi samhliða gjöf mýcófénólats mofetíl og cyklósporíns A til 30%-50% minnkunar á útsetningu fyrir MPA samanborið við sjúklinga sem fengu samsetta meðferð með sirólímús og svipuðum skömmtum af mýcófénólati mofetíl (sjá einnig kafla 4.4).

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

**Trímétóprím/súlfametoxazól:** Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

**Norfloxacín og metronidazól:** Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu mýcófénólat mofetíl samhliða norfloxacíni eða metronidazóli. Hins vegar ef norfloxacín og metronidazól voru gefin saman minnkaði útsetning fyrir MPA um u.þ.b. 30% eftir einn skammt af mýcófénólati mofetíl.

**Takrólímús:** Hjá lifraþegum sem hófu meðferð með mýcófénólat mofetíli og takrólímús hafði samhliða tacrólímús gjöf ekki áhrif sem máli skipti á AUC og  $C_{\max}$  fyrir MPA, virka efnið í mýcófénólat mofetíli. Aftur á móti kom fram um 20% aukning á takrólímús AUC þegar sjúklingar sem tóku takrólímús fengu marga skammta af mýcófénólat mofetíli (1,5 g tvisvar á dag). Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar mýcófénólat mofetíl ekki breyta þéttni takrólímús (sjá einnig kafla 4.4).

**Aðrar milliverkanir:** Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýcófénólat mofetíli stækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnápíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með píplaseytingu.

**Lifandi bóluefni:** Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörun lifandi bóluefni. Mótefnasvörun við öðrum bóluefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Mælst er til þess að Mykofenolatmofetil Actavis meðferð sé ekki hafin fyrr en að fenginni neikvæðri niðurstöðu úr þungunarprófi. Nota skal örugga getnaðarvörn áður en Mykofenolatmofetil Actavis meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.5). Láta á sjúklinga vita að þeir eigi að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.

Notkun Mykofenolatmofetil Actavis er ekki ráðlögð á meðgöngu og á einungis að nota í tilvikum þar sem engin betri viðeigandi meðferð er fyrir hendi. Mykofenolatmofetil Actavis ætti einungis nota á meðgöngu ef mögulegur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun mýcófénólats mofetíls á meðgöngu.

Hins vegar hefur verið tilkynnt um vansköpun að meðtalinni vansköpun á eyra, þ.e. vanskapað ytra/miðeyra eða að það vantar, hjá börnum sjúklinga sem hafa fengið mýcófénolat mofetil samhliða öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Geint hefur verið frá tilfellum um sjálfkrafa fósturlát hjá sjúklingum sem fengu mýcófénolat mofetil. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Sýnt hefur verið fram á að mýcófénolat mofetil skilst út í mjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort þetta lyf skilst út í brjóstamjólk hjá mönnum. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum mýcófénólats mofetíls á brjóstmylkinga, á ekki að nota Mykofenolatmofetil Actavis hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Vitneskja um verkunarhætti og verkanir og það sem komið hefur fram um aukaverkanir bendir til þess að slík áhrif séu ólíkleg.

#### 4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi óæskileg áhrif ná til aukaverkana úr klínískum rannsóknum:

Algengustu aukaverkanirnar tengdar því þegar mýcófénolat mofetil er gefið með ciklósporini og barksterum eru niðurgangur, fækkun á hvítum blóðkornum, blóðsýking og uppköst og vísbendingar eru um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

Illkynja sjúkdómar:

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu mýcófénolat mofetili, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). Sjúkdómur með fjölgun eitilfruma eða eitilæxli komu fram hjá 0,6% sjúklinga sem fengu mýcófénolat mofetil (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum hjá nýrnaþegum (gögn frá sjúklingum sem fengu 2 g), hjartaþegum og lifraþegum sem fylgst var með í a.m.k. eitt ár. Húðkrabbamein sem ekki voru sortuæxli komu fyrir hjá 3,6% sjúklinga; annars konar illkynja sjúkdómar komu fram hjá 1,1% sjúklinga. Í upplýsingum um öryggi nýrna- og hjartaþega sem spanna þrjú ár komu ekki fram neinar breytingar á tíðni illkynja sjúkdóma samanborið við upplýsingar sem spönnuðu eitt ár. Lifraþegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

Tækifærissýkingar:

Allir líffæraþegar eru í aukinni hættu á tækifærissýkingum; hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu mýcófénolat mofetil (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum á nýrnaþegum (gögn frá sjúklingum sem fengu 2 g), hjartaþegum og lifraþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, CMV veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%.

### Börn og unglingar (2 til 18 ára að aldri):

Tegund og tíðni aukaverkana í klínískri rannsókn sem tók til 92 sjúklinga á aldrinum 2 til 18 ára sem gefið var 600 mg/m<sup>2</sup> af mýcófénólat mofetíli til inntöku tvisvar á dag voru almennt svipaðar og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af mýcófénólat mofetíli tvisvar á dag.

Hins vegar, voru eftirfarandi meðferðartengdar aukaverkanir algengari hjá börnum, sérstaklega börnum yngri en 6 ára að aldri, samanborið við fullorðna: Niðurgangur, blóðsýking, hvítfrumnafæð, blóðleysi og sýking.

### Aldraðir (≥ 65 ára):

Aldraðir (≥ 65 ára) eru líklega almennt í meiri hættu á aukaverkunum vegna ónæmisbælingar.

Aldraðir sem fá mýcófénólat mofetíl sem hluta af samsettri ónæmisbælandi meðferð geta verið í meiri hættu á að fá vissar sýkingar (m.a. CMV vefjaífarandi sjúkdóm) og hugsanlega maga- og þarmablæðingu og lungnabjúg en yngri einstaklingar.

### Aðrar aukaverkanir:

Listi yfir aukaverkanir þær sem sennilega eða hugsanlega tengjast mýcófénólat mofetíli og tilkynnt hefur verið um hjá  $\geq 1/10$  og  $\geq 1/100$  til  $< 1/10$  sjúklinga á mýcófénólat mofetíli í klínískum samanburðarrannsóknum á nýrnaþegum (gögn frá sjúklingum sem fengu 2 g), hjartaþegum og lifrarþegum kemur fram í eftirfarandi töflu.

### **Aukaverkanir, sennilega eða hugsanlega tengdar mýcófénólat mofetíli, sem skýrt hefur verið frá hjá sjúklingum sem fengu mýcófénólat mofetíl ásamt ciklósporini og barksterum í klínískum rannsóknum á nýrna-, hjarta- og lifrarígræðslum**

Innan flokka eftir líffærum eru aukaverkanir skráðar undir fyrirsögnum eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi tíðniflokkun: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10,000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum		Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Blóðsýking, hvítsveppasýking í maga og þörmum, þvagfærasýking, áblástur, ristill
	Algengar	Lungnabólga, influensa, sýking í öndunarvegi, sveppasýking í öndunarfarum, sýking í meltingarvegi, hvítsveppasýking, maga- og garnabólga, sýking, berkjubólga, kokbólga, skútabólga, húðsveppasýking, hvítsveppasýking í húð, hvítsveppasýking í leggöngum, nefslímubólga
Æxli, góðkynja og illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	Mjög algengar	-
	Algengar	Húðkrabbamein, góðkynja æxli í húð
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
	Algengar	Blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	-
	Algengar	Blóðsýring, blóðkalíumhækkun, blóðkalíumlækkun, blóðsykurshækkun, blóðmagnesiúmlækkun, blóðkalsíumlækkun, of hátt kólesteról í blóði, fitudreyri, blóðfosfatlækkun, þvagsýrudreyri, þvagsýrugigt, lysterleysi

Flokkun eftir líffærum		Aukaverkanir
Geðræn vandamál	Mjög algengar	-
	Algengar	Óróleiki, rugl, þunglyndi, kvíði, óeðlilegar hugsanir, svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	-
	Algengar	Rykkjakrampar, spennu, skjálfti, svefndrungi, vöðvaslensheilkenni, svimi, höfuðverkur, náladofi, bragðtruflun
Hjarta	Mjög algengar	-
	Algengar	Hraður hjartsláttur
Æðar	Mjög algengar	-
	Algengar	Lágþrýstingur, háþrýstingur, æðavíkkun
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	-
	Algengar	Vökvi í brjóstholi, andnauð, hósti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Uppköst, kviðverkir, niðurgangur, ógleði
	Algengar	Blæðing frá maga/þörmum, lífhimnubólga, garnastífla, ristilbólga, magasár, skeifugarnarsár, magabólga, vélindisbólga, munnþroti, hægðatregða, meltingartruflun, vindgangur, ropi
Lifur og gall	Mjög algengar	-
	Algengar	Lifrabólga, gula, gallrauðaaukning í blóði
Húð og undirhúð	Mjög algengar	-
	Algengar	Ofvöxtur í húð, útbrot, bólur, hárlos
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar	-
	Algengar	Liðverkir
Nýru og þvægfæri	Mjög algengar	-
	Algengar	Skert nýrnastarfsemi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	-
	Algengar	Bjúgur, hiti, kuldahrollur, verkir, vanlíðan, þröttleysi,
Rannsóknarniðurstöður	Mjög algengar	-
	Algengar	Hækkun lifrarendím, aukin kreatínín í blóði, aukinn laktat dehydrógenasi í blóði, aukin þvægfni í blóði, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði, þyngdartap

Ath: 501 (2 g af mýcófénólat mofetíli á dag), 289 (3 g af mýcófénólat mofetíli á dag) og 277 (2 g í æð/3 g til inntöku af mýcófénólat mofetíli á dag) sjúklingar voru meðhöndlaðir í fasa III rannsóknum í forvarnarskyni gegn höfnun á nýrna-, hjarta- og lifrarigræðslu í þeirri röð.

Eftirfarandi óæskileg áhrif ná til aukaverkana sem fram hafa komið eftir markaðssetningu mýcófénólat mofetíls:

Þær aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir að mýcófénólat mofetíl kom á markað eru svipaðar þeim sem vart varð við í samanburðarrannsóknum á nýrna-, hjarta- og lifrarigræðslum.

Frekari aukaverkunum sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu mýcófénólat mofetíls er lýst hér að neðan með tíðni innan sviga ef þekkt.

Meltingarfæri: Ristilbólga þar með talin ristilbólga af völdum cýtómegalóveiru ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), brisbólga ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og rýrnun á gnatítum.

Kvillar tengdir ónæmisbælingu: Alvarlegar, lífshættulegar sýkingar svo sem heilahimnubólga, hjartapelsbólga, berklar og afbrigðileg mycobakteríusýking. Tilkynnt hefur verið um tilfelli nýrnakvilla af völdum BK veiru og einnig framsækinn fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilla af völdum JC veiru hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með ónæmisbælandi lyfjum, þar með talið mýcófénólat mofetíl.

Tilkynnt hefur verið um kyrningahrap ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ) og daufkyrningafæð; því er reglulegt eftirlit sjúklinga sem taka Mykofenolatmofetil Actavis ráðlagt (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um tilvik af vanmyndunarblóðleysi og beinmergsbælingu hjá sjúklingum á meðferð með mýcófénólat mofetíli, þar af sum banvæn.

Ofnæmi: Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. ofsabjúg og bráðaofnæmisviðbrögð.

Meðfæddir kvillar: Sjá nánar í kafla. 4.6.

## 4.9 Ofskömmun

Tilkynningar um ofskömmun með mýcófénólat mofetíli hafa borist úr klínískum rannsóknum og frá reynslu eftir markaðssetningu. Í mörgum þessara tilvika var ekki tilkynnt um neinar aukaverkanir. Í þeim ofskömmunartilvikum þar sem tilkynnt var um aukaverkanir eru þær innan þekkts ramma um öryggi lyfsins.

Gera má ráð fyrir að ofskömmun með mýcófénólat mofetíli gæti hugsanlega valdið yfirbælingu á ónæmiskerfinu og aukið næmi fyrir sýkingum og beinmergsbælingu (sjá kafla 4.4).

Ef daufkyrningafæð kemur fram á að hætta að gefa Mykofenolatmofetil Actavis eða minnka skammt (sjá kafla 4.4).

Ekki er hægt búast við að blóðskilun fjarlægji svo mikið af MPA eða MPAG að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallsýrur, svo sem kólestryramín, geta fjarlægt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sérhæfð lyf til ónæmisbælingar

ATC flokkur: LO4AA06

Mýcófénólat mofetíl er 2-morfólínetýl ester af MPA. MPA er kröftugur, sértækur og afturkræfur hemill, án samkeppni, inosín mónófosfat dehydrogenasa og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcleótíðs án þess að tengjast DNA. Þar sem T- og B-eitilfrumur geta ekki fjölgað sér án *de novo* nýmyndunar purína meðan aðrar frumur geta notað endurnotkunarferli, eru frumubælandi áhrif MPA meiri á eitilfrumur en aðrar frumur.

### 5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku frásogast mýcófénólat mofetíl hratt og vel og breytist alfarið í virka umbrotsefnið MPA. Eins og sést á bælingu á bráðri höfnun eftir nýrnafræðslu, tengist virkni mýcófénólat mofetíls til ónæmisbælingar því hversu mikill styrkur MPA er. Meðalaðgengi mýcófénólat mofetíls eftir inntöku byggt á AUC fyrir MPA er 94% miðað við mýcófénólat mofetíl í æð.

Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásog (AUC fyrir MPA) mýcófénólat mofetíls var þegar það var gefið nýrnaþegum í skömmum sem námu 1,5 g tvisvar á dag. Þó dró úr  $C_{max}$  fyrir MPA um 40% þegar matur var til staðar. Mýcófénólat mofetíl mælist ekki almennt í plasma eftir gjöf til inntöku. MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97% bundið albúminu í plasma.

Vegna endurupptöku í þörmum eykst plasmabéttni MPA venjulega aftur um 6-12 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Minnkun á AUC fyrir MPA sem nemur um 40% tengist samhliða gjöf kólestryamíns (4 g þrisvar á dag), sem bendir til þess að um umtalsverða lifrar - þarmahringrás sé að ræða.

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl transferasa og myndar fenólglukúróníð af MPA (MPAG) sem er ekki virkt efni.

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófénólat mofetíli gefinn til inntöku endurheimtist algjörlega, 93% af gefnum skammti kemur aftur fram í þvagi og 6% í saur. Megnið (um 87%) af gefnum skammti skilst út í þvagi sem MPAG.

Í klínískum styrkleikum er ekki hægt að fjarlægja MPA og MPAG með blóðskilun. Þó er hægt að fjarlægja MPAG í litlum mæli þegar plasmabéttni MPAG er mikil (> 100 míkrog/ml).

Stuttu eftir ígræðslu (< 40 dögum eftir ígræðslu) var meðal AUC fyrir MPA um 30% minna og  $C_{max}$  um 40% lægra en þegar lengra var liðið frá ígræðslu (3-6 mánuðum eftir ígræðslu) hjá nýrna-, hjarta- og lifrarþegum.

#### Skert nýrnastarfsemi:

Í rannsókn þar sem einn skammtur var gefinn (6 einstaklingar í hópi) var meðal AUC fyrir MPA hjá einstaklingum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði <  $25 \text{ ml} \cdot \text{mín}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ ) 28-75% stærra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. Þó var AUC fyrir MPAG eftir einn skammt 3-6 sinnum stærra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi eða heilbrigðum einstaklingum, en það er í samræmi við þekktan nýrnaútskilnað MPAG. Áhrif margra skammta af mýcófénólat mofetíli á sjúklinga með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Engar upplýsingar liggja fyrir um hjarta- eða lifrarþega með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

#### Seinkun á að nýru taki við sér:

Hjá sjúklingum sem urðu fyrir því að nýrun tóku ekki við sér strax eftir ígræðslu var meðal AUC fyrir MPA (0-12 klst.) sambærilegt við það sem var hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Meðal AUC fyrir MPAG (0-12 klst.) var 2-3 sinnum stærra en hjá sjúklingum sem urðu ekki fyrir neinni töf á því að nýrun tækju við sér eftir ígræðslu. Fram getur komið tímabundin hækkun á óbundna hlutanum og plasmabéttni MPA hjá sjúklingum þar sem nýrun tóku ekki strax við sér. Ekki virðist þurfa að aðlaga mýcófénólat mofetíl skammta.

#### Skert lifrarstarfsemi:

Hjá sjálfboðaliðum með skorpulifur af völdum áfengisneyslu hafði lifrarsjúkdómurinn tiltölulega lítil áhrif á MPA glúkúróníðtengingu í lifur. Áhrif lifrarsjúkdóms á þetta ferli fer sennilega eftir viðkomandi sjúkdómi. Þó gætu áhrif verið önnur við lifrarsjúkdóm með ríkjandi skemmdir á gallvegum, svo sem við gallskorpulifur á byrjunarstigi.

#### Börn og unglingar (2 til 18 ára að aldri):

Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá 49 börnum sem fengið höfðu nýra og var gefið  $600 \text{ mg/m}^2$  af mýcófénólat mofetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu mýcófénólat mofetíl skammt sem nam 1 g tvisvar á dag snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu (post-transplant period). AUC gildi fyrir MPA voru svipuð snemma og seint á tímabilinu eftir ígræðslu hjá börnum og fullorðnum.

#### Aldraðir (≥ 65 ára):

Lyfjahvörf mýcófénólat mofetíls hjá öldruðum hafa ekki verið metin formlega.

### Getnaðarvarnartöflur:

Samtímis taka mýcófénólat mofetíls hafði ekki áhrif á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5). Rannsókn á samtímis töku mýcófénólat mofetíls (1 g tvisvar á dag) og getnaðarvarnartöflum með blöndu hormóna sem innihalda etínýlestradíól (0,02 mg til 0,04 mg) og levónorgestrel (0,05 mg til 0,15 mg), desógestrel (0,15 mg) eða gestóden (0,05 mg til 0,10 mg) hjá 18 konum, sem ekki höfðu farið í líffæraflutning (töku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif mýcófénólat mofetíls á bælandi áhrif getnaðarvarnartaflnanna á egglos sem skiptu máli.

Áhrif á sermisþéttni LH, FSH og prógesterón voru ekki marktæk.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Í tilraunálíkönnum var mýcófénólat mofetíl ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýrarannsóknnum á krabbameinsmyndun leiddi til um 2-3 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða  $C_{max}$ ) en þess sem vart varð við hjá nýrnaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 2 g/dag og 1,3-2 sinnum meira magns í líkamanum (AUC eða  $C_{max}$ ) en þess sem sást hjá hjartaþegum við ráðlagðan klínískan skammt sem nam 3 g/dag.

Tvær prófanir á eituráhrifum á gen (*in vitro* prófun á eitilæxlum í músnum og *in vivo* músa beinmergs smákjarna próf) sýndu möguleika á að mýcófénólat mofetíl valdi afbrigðileika á litningum.

Þessi áhrif geta verið tengd verkunarhætti t.d. hömlun á nýmyndun núkleótíða í næmum frumum.

Önnur *in vitro* próf til greiningar á stökkbreytandi áhrifum á gen sýndu ekki fram á eituráhrif á gen.

Mýcófénólat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrottna við skammta til inntöku sem námu allt að  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}$ . Magn í líkamanum við þennan skammt er 2-3 sinnum meira en magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag hjá nýrnaþegum og 1,3-2 sinnum meira en magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag hjá hjartaþegum. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum ullu skammtar til inntöku sem námu  $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}$  vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eituráhrifa hjá móður. Magn í líkamanum við þennan skammt var um 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlunar hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

Í rannsóknnum á vansköpun hjá rottum og kanínum var um uppsög efna og vanskapanir að ræða í fósturum hjá rottum við  $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}$  (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kanínum við  $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}$  (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahauull) án eituráhrifa á móður. Magn í líkamanum við þessi gildi jafngildir nokkurn veginn eða er minna en 0,5 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum magn í líkamanum við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega.

Sjá kafla 4.6.

Blóðmyndunar- og eitlakerfi voru þau líffæri sem fyrst og fremst urðu fyrir áhrifum í rannsóknnum á eituráhrifum mýcófénólat mofetíls hjá rottum, músnum, hundum og öpum. Áhrif þessi komu fram við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagðan skammt sem nam 2 g/dag hjá nýrnaþegum. Áhrif á meltingarfæri sáust hjá hundum við magn í líkamanum sem jafngilti eða var minna en magn í líkamanum við ráðlagða skammta. Áhrif á meltingarfæri og nýru sem voru í samræmi við vessaþurrð sáust líka hjá öpum við hæsta skammt (magn í líkamanum sem jafngilti eða var meira en magn í líkamanum við klíníska skammta). Eituráhrif mýcófénólat mofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknnum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Töflu kjarni:

Örkristölluð sellulósa (E460)

pólyvídón

hýdroxýprópýlsellulósa

natríumcroscarmellósi

talkúm

magnesíum sterat

Töfluhúð:

hýprómellósi

indígókarmín (E132)

títantvíoxíð (E171)

makrógól

indigótín (E132)

rautt járnnoxíð (E172)

svart járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið þynnur í ytri öskjum til varnar gegn ljósi.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hvítar ógegnsæjar PVC/PVdC –Álþynnur

50 töflur

100 töflur

150 töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófénólat mofetíls hjá rottum og kanínum, á ekki að mylja Mykofenolatmofetil Actavis töflur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf

Reykjavíkurvegi 76-78,

220 Hafnarfjörður

Ísland

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Mykofenolatmofetil Actavis filmuhúðaðar töflur: **IS/1/08/018/01**

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 9. júní 2009.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

22. desember 2011.