

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Mykofenolatmofetil Actavis 500 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 500 mg af mýcófénolatmofetíli. 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 hinn, 18,0 mm að lengd, 9,0 mm að breidd og 7,00 mm að þykkt.

### 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 á að vera í höndum sérfræðinga um ígræðslur.

#### Skammtar

##### Notkun við nýrnaígræðslur

##### *Fullorðnir*

Hefja á meðferð innan 72 klukkustunda frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá nýrnaþegum er 1 g tvisvar á dag (2 g dagskammtur).

##### *Börn 2 til 18 ára að aldri*

Ráðlagður skammtur af mýcófénolatmofetíli er 600 mg/m<sup>2</sup> til inntöku tvisvar á dag (að hámarki 2 g á dag). 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).

Vegna þess að sumar aukaverkanir koma oftast fram í þessum aldurshópi (sjá kafla 4.8) en hjá fullorðnum gæti þurft tímabundið að minnka skammta eða rjúfa 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 innan 5 daga frá ígræðslu. Ráðlagður skammtur hjá hjartaþegum er 1,5 g tvisvar á dag (3 g dagskammtur).

#### *Börn*

Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir börn sem farið hafa í hjartaígræðslu.

### Notkun við lifrarígræðslur

#### *Fullorðnir*

Gefa skal mýcófénólatmofetíl í æð fyrstu 4 dagana eftir lifrarígræðslu, en byrja á mýcófénólatmofetíli 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 sérstökum sjúklingahópum

#### *Aldraðir*

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.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Hjá nýrnaþegum með langvarandi, alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði < 25 ml/mín/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.

#### *Alvarlega skert 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

Mýcófénólsýra (MPA) er virkt umbrotsefni mýcófénólatmofetíls.

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.

#### *Börn*

Engin gögn liggja fyrir um meðferð við fyrstu höfnun líffæris eða höfnun sem ekki minnkar við lyfjameðferð (refractory rejection) hjá börnum sem fengið hafa líffæraígræðslu.

### **Lyfjagjöf**

Til inntöku.

### Varúðarráðstafanir sem gera á áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Þar sem sýnt hefur verið fram á vansköpunarvaldandi áhrif mýcófénólatmofetíls hjá rottum og kaninum, á ekki að mylja töflurnar.

### 4.3 Frábendingar

Ekki má nota Mykofenolatmofetil Actavis handa sjúklingum með ofnæmi fyrir mýcófénólatmofetíli, mýcófénólsýru eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Ofnæmisviðbrögð gegn mýcófénólatmofetíli hafa komið fyrir (sjá kafla 4.8).

Ekki má nota Mykofenolatmofetil Actavis hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota mjög öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

Ekki má hefja meðferð með Mykofenolatmofetil Actavis hjá konum á barneignaraldri ef ekki liggur fyrir neikvætt þungunarpróf, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.6).

Ekki má nota Mykofenolatmofetil Actavis á meðgöngu nema engin önnur meðferðarúræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris (sjá kafla 4.6).

Ekki má nota Mykofenolatmofetil Actavis hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Æxli

Sjúklingum í ónæmisbælandi meðferð sem þurfa að taka fleiri en eitt lyf, þar með talið mýcófénólatmofetíl, 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.

#### Sýkingar

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með ónæmisbælandi lyfjum, þ.á m. mýcófénólatmofetíli, eru í aukinni hættu á að fá tækifærissýkingar (bakteríu-, sveppa-, veiru- og sníkjudýrasýkingar), banvænar sýkingar og blóðsýkingar (sjá kafla 4.8). Meðal slíkra sýkinga eru endurvirkjun bældra veirusýkinga, svo sem lifrabólgu B eða lifrabólgu C og sýkingar af völdum pólýómaveira (nýrnakvilli af völdum BK veiru, ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy) af völdum JC veiru). Tilkynnt hefur verið um tilvik lifrabólgu B og lifrabólgu C hjá sjúklingum sem bera þessar sýkingar í sér og fá ónæmisbælandi lyf. 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. Mýcófénólsýra hefur frumuhemjandi áhrif á B- og T-eitilfrumur og því getur COVID-19 sjúkdómur orðið alvarlegri og á þá að íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð.

Greint hefur verið frá lækun gammaglóbúlíns í blóði í tengslum við endurteknar sýkingar hjá sjúklingum sem fá mýcófénólatmofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika urðu sermisgildi IgG eðlileg ef skipt var af mýcófénólatmofetíli yfir á annað ónæmisbælandi lyf. Sjúklingar sem taka mýcófénólatmofetíl og fá endurteknar sýkingar eiga að láta mæla ónæmisglóbúlín. Ef viðvarandi gammaglóbúlínlækkun af klínískri þýðingu á sér stað skal íhuga viðeigandi klínísk viðbrögð með öflug frumuhemjandi áhrif mýcófénólínsýru á T- og B-eitilfrumur í huga.

Birtar hafa verið skýrslur um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá fullorðnum og börnum sem fengu mýcófénólatmofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Í sumum þessara tilvika dró úr öndunarferaeinkennum ef skipt var af mýcófénólatmofetíli yfir á annað ónæmisbælandi lyf. Hætta á berkjuskúlk getur tengst gammaglóbúlínlækkun í blóði eða beinum áhrifum á lungað.

Einnig hefur í einstökum tilvikum verið tilkynnt um milliveflungnasjúkdóm og bandvefsmýndun í lungum og olli það stundum dauða (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að sjúklingar sem fá viðvarandi einkenni frá lungum, svo sem hósta og mæði, séu rannsakaðir.

### Blóð og ónæmiskerfi

Fylgjast á með sjúklingum á mýcófénólatmofetlí 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.

Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu mýcófénólatmofetil ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum. Ekki er vitað hvernig mýcófénólatmofetil stuðlar að hreinum rauðkornabresti. Hreinn rauðkornabrestur getur gengið til baka þegar skammtar eru minnkaðir eða meðferð með mýcófénólatmofetlí er hætt. Ekki á að breyta mýcófénólatmofetil meðferð nema undir viðeigandi eftirliti hjá líffæraþegum svo lágmarka megi hættu á höfnun á ígræðslu (sjá kafla 4.8).

Sjúklingum sem fá Mykofenolatmofetil Actavis skal leiðbeina um að láta tafarlaust vita ef fram koma vísbendingar um sýkingu, óvænt mar, blæðingu eða önnur merki um beinmergsbilun.

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 ávísar lyfinu eiga að miða við gildandi leiðbeiningar í landinu um inflúensubólusetningu.

### Meltingarfæri

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

Mýcófénólatmofetil er IMPDH (ínósínmónófosfatdehýdrogenasa) hemill.

Því á að forðast að nota það hjá sjúklingum með sjaldgæfan, arfgengan hörgul á hýpoxantín-gúanín fosfórbósýl-transferasa (HGPR), svo sem Lesch-Nyhan og Kelley-Seegmiller heilkenni.

### Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar samsettri meðferð er breytt úr meðferð sem inniheldur ónæmisbælandi lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás mýcófénólsýru (MPA), t.d. ciklósporín, í aðra meðferð sem ekki hefur slík áhrif, t.d. takrólímus, sirolímus eða belatacept, eða öfugt, vegna þess að það getur valdið breytingum á útsetningu fyrir MPA. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA (t.d. kólestryramínseða sýklalyfja) vegna þess að þau geta minnkað plasmagildi mýcófénólatmofetils og dregið úr virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5). Viðeigandi getur verið að viðhafa eftirlit með lækningalegri þéttni MPA (therapeutic drug monitoring) þegar skipt er um samsetta meðferð (t.d. úr ciklósporíni í takrólímus eða öfugt) eða til að tryggja fullnægjandi ónæmisbælingu hjá sjúklingum í mikilli áhættu sem tengist ónæmiskerfinu (t.d. hættu á höfnun, meðferð með sýklalyfjum, viðbót eða fjarlægingu lyfs sem milliverkar við lyfið).

Ekki er ráðlegt að gefa Mykofenolatmofetil Actavis samhliða azatíopríni vegna þess að slík samhliðagjöf hefur ekki verið rannsökuð.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um hlutfall ávinnings umfram áhættu af mýcófénólatmofetíli í samsetningu með sirólímus (sjá jafnframt kafla 4.5).

### Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar geta verið í aukinni hættu á að fá aukaverkanir svo sem tiltekna sýkingar (þ.m.t. ífarandi vefjasýkingu af völdum cýtómegalóveiru) og hugsanlega blæðingar í meltingarvegi og lungnabjúg, í samanburði við yngri einstaklinga (sjá kafla 4.8).

### Vanskapandi áhrif

Mýcófénólat hefur öflug vanskapandi áhrif á menn. Tilkynnt hefur verið um fósturlát (tíðni 45% til 49%) og meðfæddar vanskapanir (áætluð tíðni 23% til 27%) eftir útsetningu fyrir MMF á meðgöngu. Því má ekki nota mýcófénólatmofetíl á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarráðgjöf séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Upplýsa á kvenkyns sjúklinga á barneignaraldri um áhættuna og að þeir eigi að fylgja ráðleggingum í kafla 4.6. (t.d. varðandi getnaðarvarnir og þungunarpróf) fyrir meðferð með mýcófénólatmofetíli, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur. Læknar eiga að ganga úr skugga um að konur sem taka mýcófénólat átti sig á hættunni á skaða fyrir barnið, þörf fyrir öruggar getnaðarvarnir og nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækinn ef hugsanlegt er að þungun hafi orðið.

### Getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6)

Vegna traustra klínískra upplýsinga sem sýna mikla hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum ef mýcófénólatmofetíl er notað á meðgöngu á að gera allar hugsanlegar ráðstafanir til að forðast þungun meðan á meðferð stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en meðferð með mýcófénólatmofetíli er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvenns konar getnaðarvarnir samtímis til að lágmarka hættu á að getnaðarvarnir bregðist og óæskilegum þungunum.

Sjá ráðleggingar um getnaðarvarnir fyrir karla í kafla 4.6.

### Fræðslufni

Markaðsleyfishafi mun útbúa fræðslufni til heilbrigðisstarfsmanna til að auðvelda þeim að aðstoða sjúklinga við að koma í veg fyrir að fóstur verði útsett fyrir mýcófénólati í móðurkviði og veita sjúklingum mikilvægar viðbótarupplýsingar um öryggi lyfsins. Í fræðslufninu verður lögð áhersla á aðvaranir vegna vansköpunaráhrifa mýcófénólats og veitt ráðgjöf um getnaðarvarnir áður en meðferð hefst og þörf fyrir þungunarpróf. Læknar eiga að veita konum á barneignaraldri ítarlega ráðgjöf um vansköpunarhættu og getnaðarvarnir og karlkyns sjúklingum eftir því sem við á.

### Aðrar varúðarráðstafanir

Sjúklingar eiga ekki að gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í a.m.k. 6 vikur eftir að notkun mýcófénólats er hætt. Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 90 daga eftir að notkun mýcófénólats er hætt.

### Hjálprefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Acíklóvír

Plasmaþéttni acíklóvírs mældist vera meiri þegar mýcófénólatmofetíl var gefið með acíklóvír en þegar acíklóvír var gefið eitt sér. Breytingar á lyfjahvörfum MPAG (fenólgúkúróníð- mýcófénólsýru) voru hverfandi (MPAG jókst um 8%) og eru ekki taldar klínískt marktækar.

Vegna þess að plasmaþéttni MPAG eykst þegar nýrnastarfsemi er skert á sama hátt og þéttni acíklóvírs, er hugsanlegt að mýcófénólatmofetíl 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 og prótónpumpuhemlar

Minnkuð útsetning fyrir MPA hefur sést þegar sýrubindandi lyf, svo sem magnesíumhýdroxíð og álhýdroxíð, og prótónpumpuhemlar, þ.m.t. lansóprazol og pantóprazol, voru gefin samhliða mýcófénólatmofetíli. Enginn marktækur munur sást þegar borin var saman tíðni höfnunar ígræðslu og tíðni missis ígræðs líffæris (graft loss) milli sjúklinga sem fengu mýcófénólatmofetíl ásamt prótónpumpuhemlum og sjúklinga sem fengu mýcófénólatmofetíl án prótónpumpuhemla. Þessar niðurstöður styðja að það sama eigi við um öll sýrubindandi lyf, vegna þess að minnkun á útsetningu þegar mýcófénólatmofetíl er gefið samhliða magnesíumhýdroxíði og álhýdroxíði er verulega minni en þegar mýcófénólatmofetíl er gefið samhliða prótónpumpuhemlum.

### Lyf sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina (enterohepatic recirculation) (t.d. kólestýramín, ciklósporín A, sýklalyf)

Gæta skal varúðar við gjöf lyfja sem hafa áhrif á lifrar-þarmahringrásina vegna þess að þau geta dregið úr áhrifum mýcófénólatmofetíls.

### *Kólestýramín*

Eftir að einn 1,5 g skammtur af mýcófénólatmofetíli hafði verið gefinn heilbrigðum einstaklingum til inntöku sem áður höfðu fengið 4 g af kólestýramíni 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 samhliðagjöf vegna þess að það getur dregið úr áhrifum mýcófénólatmofetíls.

### *Ciklósporín A*

Mýcófénólatmofetíl hefur engin áhrif á lyfjahvörf ciklósporín A.

Hins vegar, ef samhliðagjöf CsA er stöðvuð, má búast við um 30% aukningu á AUC fyrir MPA. CsA hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA, sem leiðir til 30-50% minni útsetningar fyrir MPA hjá sjúklingum sem gengist hafa undir nýrnaígræðslu og hafa fengið mýcófénólatmofetíl og CsA, en hjá sjúklingum sem fá sirolímus eða belatacept og svipaða skammta af mýcófénólatmofetíli (sjá einnig kafla 4.4). Á hinn bóginn má búast við breytingum á útsetningu fyrir MPA þegar skipt er um meðferð úr CsA í einhver þeirra ónæmisbælandi lyfja sem ekki hafa áhrif á lifrar-þarma hringrás MPA.

Sýklalyf sem útrýma bakteríum sem framleiða  $\beta$ -glúkúrónídasa í þörmum (t.d. amínóglýkósíð, cefalósporín, flúorókinólón og sýklalyf úr flokki penicillínlyfja) geta haft áhrif á lifrar-þarma hringrás MPAG/MPA og þannig leitt til minnkaðrar altækrar útsetningar fyrir MPA. Upplýsingar liggja fyrir um eftirtalin sýklalyf:

### *Cíprófloxacín eða amoxicillín með klavúlansýru*

Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni MPA rétt áður en skammtur er gefinn (lágþéttni) sem nemur um 50% hjá nýrnaþegum næstu daga eftir að byrjað er að gefa cíprófloxacín eða amoxicillín ásamt klavúlansýru til inntöku. Áhrifin dvínuðu yfirleitt með áframhaldandi sýklalyfjanotkun og hurfu yfirleitt nokkrum dögum eftir að meðferð með sýklalyfjum var hætt. Ekki er víst að breytingin á gildinu rétt áður en skammtur er gefinn endurspegli nákvæmlega breytingar á heildarútsetningu fyrir MPA. Því á venjulega ekki að þurfa að breyta skammti mýcófénólatmofetíls ef ekki liggur fyrir klínísk vísbending um vanstarfsemi ígræðslu. Hins vegar á að fylgjast vel með á meðan samsetningin er gefin og í stuttan tíma eftir sýklalyfja meðferð.

### Norfloxacín og metronidazól

Ekki komu fram mikilvægar milliverkanir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu mýcófénólatmofetíl 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 mýcófénólatmofetíli.

### Trímetóprím/súlfametoxazól

Ekki komu fram nein áhrif á aðgengi MPA.

### Lyf sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu (t.d. ísavúkónazól, telmisartan)

Samhliða gjöf lyfja sem hafa áhrif á glúkúróníðeringu MPA geta breytt útsetningu fyrir MPA. Því er ráðlagt að gæta varúðar ef slík lyf eru gefin samhliða mýcófénólatmofetíli.

### Ísavúkónazól

Við samhliða gjöf ísavúkónazóls sást 35% aukning á útsetningu ( $AUC_{0-\infty}$ ) fyrir MPA.

### Telmisartan

Samhliðagjöf telmisartans og mýcófénólatmofetíls leiddi til u.þ.b. 30% minnkunar á þéttni MPA. Telmisartan breytir brotthvarfi MPA með því að örva tjáningu PPAR gamma (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), sem síðan leiðir til aukinnar tjáningar og virkni úridín dífosfat glúkúrónýltransferasa ísóform 1A9 (UGT1A9). Við samanburð á tíðni höfnunar ígræðslu, tíðni missis ígrædds líffæris (graft loss) og aukaverkana milli sjúklinga sem fengu mýcófénólatmofetíl með og án samhliðagjafar telmisartans sáust engar klínískar afleiðingar milliverkana á lyfjahvörf.

### Gancíklóvír

Á grundvelli niðurstaðna rannsókna, þar sem gefinn var einn ráðlagður skammtur af mýcófénóláti til inntöku og gancíklóvíri í æð, og þekktra áhrifa skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf mýcófénólatmofetíls (sjá kafla 4.2) og gancíklóvírs er gert ráð fyrir að samhliðagjöf þessara efna (sem keppa um nýrnáplaseytingu) 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 skammtaáðlögun á mýcófénólatmofetíl. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá mýcófénólatmofetíl 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

Samhliða gjöf mýcófénólats mofetíls og getnaðarvarnarlyfja til inntöku hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfhrif eða lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfjanna (sjá einnig kafla 5.2).

### Rífampicín

Hjá sjúklingum sem ekki eru einnig að taka ciklósporín, leiddi samhliðagjöf 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 mýcófénólatmofetíl skammta til samræmis til að viðhalda klínískri virkni þegar rífampicín er gefið samhliða.

### Sevelamer

30% minnkun á  $C_{\max}$  og 25% minnkun á  $AUC_{0-12 \text{ klst}}$  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 mýcófénólatmofetíl að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða þremur klukkustundum eftir inntöku sevelamers til að minnka áhrif á frásog MPA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir mýcófénólatmofetíl með fosfatbindandi lyfjum öðrum en sevelameri.

### Takrólímus

Hjá lifrarþegum sem hófu meðferð með mýcófénólatmofetíli og takrólímus hafði samhliða tacrólímus gjöf ekki áhrif sem máli skipti á AUC og  $C_{\max}$  fyrir MPA, virka efnið í mofetíli. Aftur á móti kom

fram um 20% aukning á takrólímus AUC þegar lifrarþegar sem tóku takrólímus fengu marga skammta af mýcófénólatmofetíli (1,5 g tvisvar á dag).

Hjá nýrnaþegum virtist hins vegar mýcófénólatmofetíl ekki breyta þéttni takrólímus (sjá einnig kafla 4.4).

#### Lifandi bóludefni

Ekki á að gefa sjúklingum með skerta ónæmissvörum lifandi bóludefni. Mótefnasvörun við öðrum bóludefnum getur verið skert (sjá jafnframt kafla 4.4).

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

#### Hugsanlegar milliverkanir

Þegar öpum var gefið próbenecíð samhliða mýcófénólatmofetíli stækkaði AUC fyrir MPAG þrefalt. Því geta önnur lyf sem vitað er að skiljast út með nýrnaþíplaseytingu keppt við MPAG um seytinguna og aukið þannig plasmastyrk MPAG eða hins lyfsins sem skilst út með þíplaseytingu.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur á barneignaraldri

Forðast á þungun meðan á notkun mýcófénólats stendur. Því verða konur á barneignaraldri að nota a.m.k. eina tegund öruggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.3) áður en Mykofenolatmofetil Actavis meðferð er hafin, meðan á henni stendur og í sex vikur eftir að meðferð er hætt, nema ekkert kynlíf sé stundað í stað þess að nota getnaðarvarnir. Æskilegt er að nota tvö konar getnaðarvarnir samtímis.

#### Meðganga

Ekki má nota mýcófénólatmofetíl á meðgöngu nema engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði séu tiltæk til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris. Ekki má hefja meðferð fyrr en neikvætt þungunarpróf liggur fyrir, svo ekki komi til óafvitandi notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Við upphaf meðferðar verður að upplýsa kvenkyns sjúklinga sem geta eignast börn um aukna hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum og veita þeim ráð varðandi getnaðarvarnir og fyrirhugaðar barneignir.

Áður en meðferð með Mykofenolatmofetil Actavis er hafin þurfa kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri að hafa sýnt neikvæða niðurstöðu úr tveimur þungunarprófum á sermi eða þvagi, með næmi a.m.k. 25 mIU/ml, svo ekki komi til óafvitandi útsetningar fósturs fyrir mýcófénólati. Ráðlagt er að framkvæma seinna prófið 8-10 dögum eftir fyrra prófið. Ef grætt er í líffæri úr látnum líffæragjafa og ekki er mögulegt að gera tvö þungunarpróf með 8-10 daga millibili áður en meðferð hefst (vegna tímasetningar þess að gjafalíffæri sé tiltækt) á að gera þungunarpróf rétt áður en meðferð hefst og annað 8-10 dögum síðar. Endurtaka á þungunarpróf eftir því sem klínískt tilefni er til (t.d. ef sjúklingur lætur vita að hlé hafi orðið á notkun getnaðarvarna). Ræða á niðurstöður allra þungunarprófa við sjúklinginn. Gefa á sjúklingum fyriræmi um að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.

Mýcófénólat hefur öflug vanskapani áhrif á menn og eykur hættu á fósturláti og meðfæddum vansköpunum við útsetningu á meðgöngu;

- Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá 45 til 49% þungaðra kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénólatmofetíli, samanborið við 12 til 33% tíðni sem hefur verið tilkynnt hjá líffæraþegum sem fengu önnur ónæmisbælandi lyf en mýcófénólatmofetíl.
- Samkvæmt birtum vísindagreinum komu vanskapanir fyrir hjá 23% til 27% af lifandi fæddum börnum kvenna sem voru útsettar fyrir mýcófénólatmofetíli á meðgöngu (samanborið við 2 til



3% hjá lifandi fæddum börnum í heildarþýðinu og u.þ.b. 4% til 5% hjá lifandi fæddum börnum líffæraþega sem fengu meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum en mýcófénólatmofetíli).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir, þ.m.t. margar vanskapanir samtímis, hjá börnum sjúklunga sem voru útsettir fyrir mýcófénólatmofetíli ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum á meðgöngu. Oftast var tilkynnt um eftirtaldar vanskapanir:

- Vanskapanir á eyrum (t.d. óeðlilega lagað eða ekkert ytra eyra), lokun á hlust (miðeyra);
- Vanskapanir í andliti, svo sem skarð í vör, klofinn góm, lítinn neðri kjálka (micrognathia) og breitt bil milli augna (hypertelorism);
- Vanskapanir á augum (t.d. augnlöksglufa (coloboma));
- Meðfæddur hjartasjúkdómur, svo sem op á milli gátta eða slegla;
- Vanskapanir á fingrum (t.d. fjölfingrun (polydactyly), samgrónir fingur (syndactyly));
- Vanskapanir á barka og vélinda (t.d. vélindalokun (oesophageal atresia));
- Vanskapanir á taugakerfi svo sem klofinn hryggur.
- Óeðlileg nýru.

Auk þess hefur verið skýrt frá eftirtöldum vansköpunum í einstökum tilfellum:

- Lítil augu (microphthalmia);
- Meðfæddur gúll í æðlaflækju í heila (congenital choroid plexus cyst);
- Skortur á myndun glæruhimnu í heila (septum pellucidum agenesis);
- Skortur á myndun lyktartaugar (olfactory nerve agenesis).

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

### Brjóstgjöf

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

### Karlar

Þær takmörkuðu klínísku upplýsingar sem eru tiltækar benda ekki til aukinnar hættu á vansköpunum eða fósturláti eftir útsetningu föður fyrir mýcófénólat mofetíli.

MPA hefur öflug vanskapani áhrif. Ekki er vitað hvort MPA er til staðar í sæði. Útreikningar byggðir á gögnum úr dýrarannsóknunum sýna að hámarks magn MPA sem hugsanlega gæti borist í kvenkyns maka með sæði sé svo lítið að ólíklegt sé að það hefði áhrif. Sýnt hefur verið fram á að mýcófénólat hefur eitúrahrif á erfðaeftni í dýrarannsóknunum í þéttni sem er eingöngu lítillaga meiri en lækningaleg útsetning hjá mönnum, svo ekki er hægt að útiloka með öllu hættu á eitúrahrifum á erfðaeftni í sáðfrumum.

Af þessum ástæðum er ráðlagt að viðhafa eftirtaldar varúðarráðstafanir: Karlkyns sjúklingum sem stunda kynlíf og kvenkyns mökum þeirra er ráðlagt að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð karlkyns sjúklingsins stendur og í alls 90 daga eftir að notkun mýcófénólat mofetíls er hætt. Upplýsa á karlkyns sjúklunga sem eru færir um að geta barn um hugsanlega áhættu tengda því og þeir eiga að ræða hana við heilbrigðisstarfsmann með viðeigandi þjálfun.

### Frjósemi

Mýcófénólat mofetíl hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta við skammta til inntöku sem námu allt að 20 mg/kg/dag. Altæk útsetning við þennan skammt er 2-3 sinnum meiri en klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag hjá nýrnaþegum og 1,3-2 sinnum meiri en klínísk útsetning

við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag hjá hjartaþegum. Í rannsókn á frjósemi og æxlun kvendýra sem gerð var á rottum ollu skammtar til inntöku sem námu 4,5 mg/kg/dag vansköpunum (þar með töldum augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfði) hjá fyrstu kynslóð afkvæma án eituráhrifa hjá móður. Altæk útsetning við þennan skammt var um 0,5 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 2 g/dag fyrir nýrnaþega og um 0,3 sinnum klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 3 g/dag fyrir hjartaþega. Ekkert benti til áhrifa á frjósemi eða æxlun hjá mæðrum eða næstu kynslóð.

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

Mýcófénolatomfetíl hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Mýcófénolatomfetíl getur valdið syfju, rugli, sundli, skjálfta og lágþrýstingi og sjúklingum er því ráðlagt að gæta varúðar við akstur og notkun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisupplýsinga

Niðurgangur (allt að 52,6%), fækkun á hvítum blóðkornum (allt að 45,8%), bakteríusýkingar (allt að 39,9%) og uppköst (allt að 39,1%) voru meðal algengustu og/eða alvarlegustu aukaverkana sem tengdust gjöf mýcófénolatomfetíls ásamt ciklósporini og barksterum. Einnig eru vísbendingar um hærri tíðni vissra sýkinga (sjá kafla 4.4).

##### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 1 eftir MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðniflokkar voru sem hér segir: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ). Vegna mikils munar á tíðni sumra aukaverkana eftir því hvers kyns líffæraígræðslu var um að ræða er tíðni tilgreind sérstaklega fyrir sjúklinga sem fengu nýrna-, lifrar- og hjartaígræðslu.

**Tafla 1 Aukaverkanir**

Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur	Nýrnaígræðsla	Lifrarígræðsla	Hjartaígræðsla
	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur	Tíðniflokkur
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>			
Bakteríusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Sveppasýkingar	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Frumdýrasýkingar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Veirusýkingar	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)</b>			
Góðkynja æxli í húð	Algengar	Algengar	Algengar
Eitilæxli	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Eitilfrumukrabbamein	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Æxli	Algengar	Algengar	Algengar
Húðkrabbamein	Algengar	Sjaldgæfar	Algengar
<b>Blóð og eitlar</b>			
Blóðleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar

Hreinn rauðkornabrestur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Beinmergsbilun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Flekkblæðing	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafjöld	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hvítfrumnafæð	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfrumnafæð	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýndareitilæxli (pseudo-lymphoma)	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Blóðflagnafæð	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Efnaskipti og næring</b>			
Blóðsýring	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkólesterólhækkun	Mjög algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðsykurhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðkalíumhækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Fitudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Blóðkalíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðmagnésíumlækkun	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Þvagsýrudreyri	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þvagsýrugigt	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Þyngdarminnkun	Algengar	Algengar	Algengar

<b>Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur</b>	<b>Nýrnaígræðsla n = 991</b>	<b>Lifrarígræðsla n = 277</b>	<b>Hjartaígræðsla n = 289</b>
<b>Geðræn vandamál</b>			
Rugl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Þunglyndi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnleysi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óróleiki	Sjaldgæfar	Algengar	Mjög algengar
Kvíði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Óeðlilegar hugsanir	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<b>Taugakerfi</b>			
Sundl	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofstæling vöðva	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Náladofi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Svefnhöfgi	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Skjálfti	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Rykkjakrampar	Algengar	Algengar	Algengar
Bragðtruflun	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
<b>Hjarta</b>			
Hraðsláttur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Æðar</b>			

Háprýstingur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lágprýstingur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Eitlablöðrur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Segamyndun í bláæðum	Algengar	Algengar	Algengar
Æðavíkkun	Algengar	Algengar	Mjög algengar
<b>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</b>			
Berkjuskúlkur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hósti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Mæði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Millivefslungnasjúkdómur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Fleiðruvökvi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bandvefsmýndun í lungum	Koma örsjaldan fyrir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<b>Meltingarfæri</b>			
Þaninn kviður	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Kviðverkur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ristilbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Hægðatregða	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Meltingartruflanir	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Vélindabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Ropi	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Algengar
Vindgangur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Magabólga	Algengar	Algengar	Algengar
Blæðing í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar
Sár í meltingarvegi	Algengar	Algengar	Algengar

<b>Aukaverkun (MedDRA) Líffæraflokkur</b>	<b>Nýrnaígræðsla n = 991</b>	<b>Lifrarígræðsla n = 277</b>	<b>Hjartaígræðsla n = 289</b>
Ofvöxtur tannholds	Algengar	Algengar	Algengar
Garnastífla	Algengar	Algengar	Algengar
Sáramyndun í munni	Algengar	Algengar	Algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Munnbólga	Algengar	Algengar	Algengar
Uppköst	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Ónæmiskerfi</b>			
Ofnæmi	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Gammaglóbúlínskortur	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
<b>Lifur og gall</b>			
Hækkað gildi alkalísks fosfatasa í blóði	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkað gildi laktat dehydógenasa í blóði	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög algengar

Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lifrabólga	Algengar	Mjög algengar	Sjaldgæfar
Gallrauðaaukning í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Gula	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<b>Húð og undirhúð</b>			
Bólur	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Hárlos	Algengar	Algengar	Algengar
Útbrot	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ofvöxtur í húð	Algengar	Algengar	Mjög algengar
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			
Liðverkir	Algengar	Algengar	Mjög algengar
Máttleysi í vöðvum	Algengar	Algengar	Mjög algengar
<b>Nýru og þvaghæri</b>			
Hækkað gildi kreatíníns í blóði	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkað gildi þvagefnis í blóði	Sjaldgæfar	Mjög algengar	Mjög algengar
Blóð í þvagi	Mjög algengar	Algengar	Algengar
Skert nýrnastarfsemi	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>			
Þróttleysi	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kuldahrollur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Bjúgur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðslit	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Lasleiki	Algengar	Algengar	Algengar
Verkur	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Híti	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brátt bólguheilkenni tengt hömlun á nýmyndun <i>de novo</i> púrína	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar

### Lýsing valinna aukaverkana

#### *Illkynja sjúkdómar*

Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð með lyfjasamsetningum, þar með töldu mýcófénolatmofetíli, eru í aukinni hættu á að fram komi eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar, sérstaklega í húð (sjá kafla 4.4). 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. Lifrarþegum var fylgt eftir í a.m.k. eitt ár, en minna en þrjú ár.

### *Sýkingar*

Allir sjúklingar sem fá ónæmisbælandi lyf eru í aukinni hættu á bakteríu-, veiru- og sveppasýkingum (sem sumar geta verið banvænar), þ.m.t. tækifærissýkingum og endurvirkjun dulinna veirusýkinga. Hættan eykst eftir því sem heildarónæmisbælingin er meiri (sjá kafla 4.4). Alvarlegustu sýkingarnar voru blóðsýking, lífhimnubólga, heilahimnubólga, hjartapelsbólga, berklar og ódæmigerðar sýkingar af völdum mýkóbaktería. Algengustu tækifærissýkingar hjá sjúklingum sem fengu mýcófénolat mofetíl (2 g eða 3 g á dag) ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum í klínískum samanburðarrannsóknum á nýrnaþegum, hjartaþegum og lifraþegum sem spönnuðu a.m.k. eitt ár voru candida í slímu og húð, cýtómegalóveiru (CMV) veirudreyri/heilkenni (CMV viraemia/syndrome) og áblásturssótt. Hlutfall sjúklinga með CMV veirudreyra/heilkenni var 13,5%.

Tilkynnt hefur verið um tilfelli nýrnakvilla af völdum BK veiru og auk tilvika ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML-heilabólgu) af völdum JC veiru hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með ónæmisbælandi lyfjum, þar með talið mýcófénolatmofetíl.

### *Blóð og eitlar*

Þekkt er að hætta á frumufækkun af einhverjum toga í blóði, þ.m.t. hvítfrumnafeð, blóðleysi, blóðflagnafæð og blóðfrumnafeð, tengist mýcófénolatmofetíli og getur hún leitt til eða átt þátt í því að sýkingar eða blæðing komi upp (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um kyrningahrap (agranulocytosis) og daufkyrningafæð; því er reglulegt eftirlit sjúklinga sem taka mýcófénolatmofetíl ráðlagt (sjá kafla 4.4). Tilkynnt hefur verið um tilvik af vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) og beinmergsbælingu hjá sjúklingum á meðferð með mýcófénolatmofetíli, þar af sum banvæn. Tilkynnt hefur verið um hreinan rauðkornabrest (PRCA, pure red cell aplasia) hjá sjúklingum sem fengu mýcófénolatmofetíl (sjá kafla 4.4).

Vart hefur orðið við einstök tilvik um óeðlilega myndun daufkyrninga, að meðtöldu áunnu Pelger-Huet frábrigði, hjá sjúklingum sem fengið hafa mýcófénolatmofetíl. Þessar breytingar tengjast ekki skertri starfsemi daufkyrninga. Þessar breytingar geta bent til „vinstri skekkju“ í þroska daufkyrninga í blóðrannsóknum sem geta fyrir mistök verið túlkuð sem teikn um sýkingu hjá ónæmisbældum sjúklingum eins og þeim sem fá mýcófénolatmofetíl.

### *Meltingarfæri*

Alvarlegustu aukaverkanir á meltingarfæri voru sár og blæðingar í meltingarvegi, sem er þekkt að geti komið upp við notkun mýcófénolatmofetíls. Í klínísku lykilrannsóknunum var algengt að tilkynnt væri um sár í munn, vélinda, maga, skeifugörn og smápörmum, sem oft voru erfiðari viðfangs vegna blæðingar, auk blóðugra uppkasta, sortusaurs og blæðandi maga- eða ristilbólgu. Algengustu aukaverkanir á meltingarfæri voru hins vegar niðurgangur, ógleði og uppköst. Holsjárrannsóknir á sjúklingum með niðurgang sem tengdist mýcófénolatmofetíli hafa leitt í ljós einstök tilvik totuvisunar í smápörmum (intestinal villous atrophy) (sjá kafla 4.4).

### *Ofnæmi*

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.á m. Ofsabjúg (angioneurotic oedem) og bráðaofnæmisviðbrögð.

### *Meðganga, sængurlega og burðarmál*

Tilkynnt hefur verið um fósturlát hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir mýcófénolatmofetíli, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sjá kafla 4.6.

### *Meðfæddir kvillar*

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur orðið vart við meðfæddar vanskapanir hjá börnum sjúklinga sem voru útsettir fyrir mýcófénolatmofetíli ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum, sjá nánar í kafla 4.6.

### *Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti*

Einstöku sinnum hefur verið tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm og bandvefsmýndun í lungum hjá sjúklingum sem fengu mýcófénolatmofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum og olli það stundum dauða. Einnig hefur verið tilkynnt um berkjuskúlk (bronchiectasis) hjá börnum og fullorðnum.

### *Ónæmiskerfi*

Greint hefur verið frá lækun gammaglóbúlíns í blóði hjá sjúklingum sem fá mýcófénólatmofetíl ásamt öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

### *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Mjög algengt var að tilkynnt væri um bjúg, þ.m.t. á útlimum, andliti og pung, í lykilrannsóknunum. Einnig var mjög algengt að tilkynnt væri um verki í stoðkerfi, svo sem vöðvaverki og verki í hálsi og baki.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá bráðu bólguheilkenni, tengdu hömlun á nýmyndun *de novo* púrína, sem mótsagnarkenndu (paradoxical) bólgumyndandi viðbragði í tengslum við mýcófénólatmofetíl og mýcófénólínsýru. Það einkennist af hita, liðverkjum, liðagigt, vöðvaverkjum og hækkun á bólgumerkjum (inflammatory markers). Gögn úr tilfellarannsóknum sýndu skjótan bata eftir að lyfjagjöf var hætt.

### Sérstakir sjúklingahópar

**Börn** 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 mýcófénólatmofetíl til inntöku tvisvar á dag voru almennt svipaðar og fram kom hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 g af mýcófénólatmofetíli 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*

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

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is)

## **4.9 Ofskömmun**

Tilkynningar um ofskömmun með mýcófénólatmofetíli 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 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 fjarlægi svo mikið af MPA eða MPAG að það skipti máli klínískt. Efni sem binda gallskýrur, svo sem kólestryamín, geta fjarlæggt MPA með því að draga úr lifrar-þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 5.2).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf  
ATC flokkur: L04AA06

### Verkunarháttur

Mýcófénólatmofetíl er 2-morfólinetýlester af MPA. MPA er sértækur og afturkræfur hemill, án samkeppni, á virkni IMPDH og hemur þess vegna *de novo* ferlið við nýmyndun gúanósín núcleótíðs án þess að tengjast DNA. Vegna þess að 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.

Auk þess að hindra virkni IMPDH og valda þannig skorti á eitilfrumum hefur MPA áhrif á varðstöðvar (checkpoints) sem stýra efnaskipum eitilfrumna. Með því að nota CD4+ T-eitilfrumur úr mönnum hefur verið sýnt fram á að MPA breytir umritunarkvæmi í eitilfrumum úr fjölgunarástandi í niðurbrotsferla sem skipta máli fyrir efnaskipti og lifun og leiða til vanvirkni T-eitilfrumna, þannig að þær svara ekki lengur sértækum mótefnavaka sínum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

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

Matur hafði engin áhrif á hversu mikið frásög (AUC fyrir MPA) mýcófénólatmofetíls var þegar það var gefið nýrnaþegum í skömmtum sem námu 1,5 g tvisvar á dag. Þó dró úr  $C_{max}$  fyrir MPA um 40% þegar matur var til staðar.

Mýcófénólatmofetíl mælist ekki almennt í plasma eftir gjöf til inntöku.

### Dreifing

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

MPA í þeim styrk sem þarf til að það verki sem lyf er 97% bundið albúmini í plasma.

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

### Umbrot

MPA umbrotnar einkum fyrir tilstilli glúkúrónýl-transferasa (ísóensímansins UGT1A9) og myndar óvirkt fenóglúkúróníð af MPA (MPAG). *In vivo* er MPAG breytt aftur í frítt MPA vegna endurupptöku í þörmum. Einnig myndast lítill háttar magn af acýlglúkúróníði (AcMPAG). AcMPAG er lyfjafræðilega virkt og leikur grunur á um að það valdi sumum af aukaverkunum mýcófénólatmofetíls (niðurgangi, hvítfrumnaþæði).

### Brotthvarf

Óverulegt magn af lyfinu (< 1% af skammti) skilst út sem MPA í þvagi. Skammtur af geislamerktu mýcófénólatmofetíli sem tekinn er inn 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 plasmabætti MPAG er mikil (> 100 míkrograms/ml). Efni sem binda gallstyrur, svo sem kólestryamín, minnka AUC fyrir MPA með því að breyta lifrar - þarma hringrás lyfsins (sjá kafla 4.9).



Afdrif MPA ráðast af nokkrum flutningskerfum. Pólýpeptíð sem flytja lífrænar anjónir (organic anion-transporting polypeptides, OATP) og prótein sem tengist fjölyfjaónæmi (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2) eiga þátt í afdrifum MPA; ísóform OATP, MRP2 og prótein sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameini (breast cancer resistance protein, BCRP) eru flutningsprótein sem tengjast útskilnaði glúkúróníða í galli. Prótein sem veldur fjölyfjaónæmi (multidrug resistance protein 1, MDR1) getur einnig flutt MPA, en framlag þess virðist einskorðað við frásog. Í nýrum eiga MPA og umbrotsefni þess öflugar milliverkanir við flutningskerfi fyrir lífrænar anjónir í nýrum.

Lifrar-þarmahringrás (enterohepatic recirculation) truflar nákvæma ákvörðun á breytum sem lýsa afdrifum MPA; eingöngu er hægt að gefa upp sýnileg (apparent) gildi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum með sjálfsofnæmissjúkdóma sást úthreinsun sem var u.þ.b. 10,6 l/klst og 8,27 l/klst, í þeirri röð, og helmingunartími sem var 17 klst. Meðalgildi fyrir úthreinsun voru hærri hjá líffæraþegum (á bilinu 11,9-34,9 l/klst) og meðalgildi helmingunartíma lægri (5-11 klst) og var lítill munur á nýrna-, lifrar- og hjartaþegum. Einstaklingsmunur var á þessum brotthvarfsbreytum eftir því hvaða aðra meðferð með ónæmisbælandi lyfjum sjúklingarnir fengu, tíma frá líffæraígræðslu, þéttni albúmíns í plasma og nýrnastarfsemi. Þessir þættir skýra hvers vegna sýnileg útsetning er minni þegar mýcófénólatmofetíl er gefið samhliða cíklosporíni (sjá kafla 4.5) og hvers vegna þéttni lyfsins í plasma hefur tilhneigingu til að aukast með tímanum, frá því sem sést fyrst eftir líffæraígræðslu.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *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 ml/mín/1,73m) 28-75% stærra en það meðaltal sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum eða einstaklingum með minna skerta nýrnastarfsemi. AUC fyrir MPAG eftir einn skammt var 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 mýcófénólatmofetíli 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<sub>0-12</sub> klst 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<sub>0-12</sub> klst. 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 mýcófénólatmofetíl skammta.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

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

#### *Börn*

Mælistærðir lyfjahvarfa voru metnar hjá 49 börnum (2 til 18 ára) sem fengið höfðu nýra og var gefið 600 mg/m<sup>2</sup> af mýcófénólatmofetíl til inntöku tvisvar á dag. Þessi skammtur gaf AUC gildi fyrir MPA svipuð og sjást hjá fullorðnum nýrnaþegum sem fengu mýcófénólatmofetíl 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

Ekki hefur sést munur á lyfjahvörfum mýcófénólatmofetíls og umbrotsefna þess hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) og yngri líffæraþegum.

### Sjúklingar sem taka getnaðarvarnartöflur

Rannsókn á samhliðanotkun mýcófénólatmofetíls (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 (tóku ekki önnur ónæmisbælandi lyf), yfir 3 samfellda tíðahringi sýndi engin klínísk áhrif mýcófénólatmofetíls á bælandi áhrif getnaðarvarnartöflanna á egglos sem skiptu máli. Áhrif á sermisþétti LH, FSH og prógesterón voru ekki marktæk. Samhliða notkun mýcófénólatmofetíls hafði ekki áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (sjá einnig kafla 4.5).

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tilraunálíkönnum var mýcófénólatmofetíll ekki æxlisvaldandi. Hæsti skammtur sem prófaður var í dýraránnsóknnum 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 mýcófénólatmofetíll 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.

Í rannsóknum á vansköpun hjá rottum og kanínum var um uppsög efna og vanskapanir að ræða í fóstrum hjá rottum við 6 mg/kg/dag (þar með talin augnleysi, kjálkaleysi og vatnshöfuð) og hjá kanínum við 90 mg/kg/dag (þar á meðal frávik á hjarta og æðakerfi og nýrum, svo sem röng staðsetning hjarta og nýrna og þindar- og naflahauall) 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 rannsóknum á eituráhrifum mýcófénólatmofetíls 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 mýcófénólatmofetíls utan ráðlagðra skammta virðast vera í samræmi við aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á mönnum, en þær veita nú raunhæfari öryggisupplýsingar til handa sjúklingahópnum (sjá kafla 4.8).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

Örkristölluð sellulósa (E460)

Pólyvídón

Hýdroxýprópýlsellulósa

Natríumcroskarmellósi  
Talkúm  
Magnesíumsterat

Töfluhúð:

Hýprómellósi (E464)  
Indígókarmín (E132)  
Títantvíoxíð (E171)  
Makrógól  
Indigótín (E132)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Svart járnnoxíð (E172)  
Talkúm

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

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

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hvítar ógegnsæjar PVC/PVdC –Álpynnur  
50 filmuhúðaðar töflur  
100 filmuhúðaðar töflur  
150 filmuhúðaðar töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis Group PTC ehf  
Dalshraun 1  
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.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. júní 2014.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

10. október 2023.