

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myastad 180 mg enterotabletti

Myastad 360 mg enterotabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Myastad 180 mg enterotabletti

Yksi enterotabletti sisältää mykofenolaattinatriumia vastaten 180 mg mykofenolihappoa.

Myastad 360 mg enterotabletti

Yksi enterotabletti sisältää mykofenolaattinatriumia vastaten 360 mg mykofenolihappoa.

Apuaine: Yksi tabletti sisältää 27,9 mg (1,21 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

Myastad 180 mg enterotabletti

Limetinvihreä, pyöreä, kaksoiskupera enteropäällysteinen tabletti, jossa on viisto reuna ja toisella puolella mustalla musteella merkintä M1 ja toisella puolella ei mitään merkintää.

**Huom.:** Tabletin läpimitta on  $10,80 \pm 0,2$  mm

Myastad 360 mg enterotabletti

Persikan värinen, pitkänomainen, kaksoiskupera enteropäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella mustalla musteella merkintä M2 ja toisella puolella ei mitään merkintää.

**Huom.:** Tabletin pituus ja leveys on  $17,50 \pm 0,2$  mm ja  $10,35 \pm 0,2$  mm

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Myastad on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa estämään akuuttia hyljintää allogeenisen munuaissiirteen saaneilla aikuisilla potilailla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Myastad-hoito tulee aloittaa ja antaa elimensiirtoihin erikoistuneen lääkärin toimesta.

#### Annostus

Suositettu annos on 720 mg kahdesti vuorokaudessa (1 440 mg vuorokaudessa). Tämä annos mykofenolaattinatriumia vastaa 1 gramman mykofenolaattimofetiiliannosta kahdesti vuorokaudessa (2 g vuorokaudessa) vapaan mykofenolihapon (MPA) määrään perustuen.

Lisätietoja mykofenolaattinatriumin ja mykofenolaattimofetiilin vastaavista terapeuttisista annoksista, ks. kohdat 4.4. ja 5.2.

*De novo* -potilailla Myastad-hoito tulee aloittaa 72 tunnin kuluessa siirtoleikkauksesta.

#### Lapset ja nuoret

MPA:n tehokkuudesta ja turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla ei ole tarpeeksi tietoa. Farmakokineettisiä tietoja on rajoitetusti lapsipotilailla, joille on tehty munuaisensiirto (ks. kohta 5.2).

#### Vanhukset

Vanhuksille suositettu annos on 720 mg kahdesti vuorokaudessa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla munuaissiirteen toiminta alkaa viiveellä leikkauksen jälkeen, annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusfiltraatio  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ ), tulee seurata huolellisesti ja MPA:n päivittäisannos ei saa ylittää 1 440 mg:aa.

#### Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

#### Hoito hylkimisreaktioiden aikana

Munuaissiirteen hylkiminen ei muuta mykofenolihapon (MPA) farmakokinetiikkaa; annoksen muuttaminen tai MPA:n keskeyttäminen ei ole tarpeen.

#### **Antotapa**

Suun kautta

Myastad voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Potilaat voivat valita toisen näistä vaihtoehdoista mutta heidän täytyy noudattaa valittua vaihtoehtoa (ks. kohta 5.2).

Tabletteja ei saa murskata, jotta niiden enteropäällyste säilyisi ehjänä.

Mikäli tablettien murskaaminen on tarpeellista, vältä jauheen hengittämistä tai jauheen joutumista suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese alue huolellisesti vedellä ja saippualla; huuhtele silmät pelkällä vedellä. Tämä johtuu mykofenolaattihapon teratogeenisistä vaikutuksista.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys mykofenolaattinatriumille, mykofenolihapolle tai mykofenolaattimofetiilille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Myastad-valmistetta ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).
- Myastad-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).
- Myastad-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).
- Myastad-valmistetta ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilailla, joiden immunosuppressiivinen hoito koostuu usean lääkkeen yhdistelmästä, MPA mukaan lukien, on suurentunut lymfoomien ja muiden, etenkin ihon maligniteettien riski (ks. kohta 4.8). Riski liittyy ilmeisesti immunosuppression voimakkuuteen ja keston, ei niinkään minkään tietyn lääkeaineen käyttöön. Yleinen neuvo ihosyöpäriskin minimoimiseksi on rajoittaa auringonvalo- ja UV-altistusta käyttämällä suojaavaa vaatekappausta ja aurinkovoidetta, jonka suojakerroin on suuri.

MPA:ta saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan välittömästi infektion merkeistä, odottamattomasta mustelmanmuodostuksesta, verenvuodosta tai muusta luuydinlamaan viittaavasta.

Potilailla joita hoidetaan immunosuppressanteilla, MPA mukaan lukien, on lisääntynyt riski saada opportunistisia infektioita (bakteeri, sieni, virus, alkueläin), kuolemaan johtavia infektioita sekä sepsis (ks. kohta 4.8). Opportunistisiin infektioihin kuuluvat BK-virus ja siihen assosioituva nefropatia sekä JC-virus ja siihen assosioituva progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan kokonaisimmunosuppressiiviseen kuormaan ja saattavat johtaa vakavaan tai kuolemaan johtavaan tilaan, joka lääkäreiden tulee ottaa huomioon immunosuppressoitujen potilaiden erotusdiagnoosissa, kun potilaalla esiintyy heikentynyt munuaisfunktio tai neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirustaudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

Potilailla, joita on hoidettu MPA yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa, on raportoitu hypogammaglobulinemiaa ja siihen liittyviä toistuvia infektioita. Osassa tapauksista seerumin IgG-tasot ovat palanneet normaaleiksi, kun mykofenolihapon johdannainen on vaihdettu toiseen immunosuppressanttiin. Potilaiden, joille kehittyi toistuvia infektioita, tulisi mittaattaa seerumin immunoglobuliinitasot. Jatkuvan ja kliinisesti relevantin hypogammaglobulinemian yhteydessä on harkittava asianmukaisia kliinisiä toimenpiteitä ottaen huomioon mykofenolihapon voimakas sytostaattinen vaikutus T- ja B-lymfosyytteihin.

Bronkiektasiaa on ilmennyt potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti sekä MPA:lla että muulla immunosuppressantilla. Osassa tapauksista hengitysoireet vähenivät, kun mykofenolihapon johdannainen vaihdettiin toiseen immunosuppressanttiin. Bronkiektasian riski voi liittyä hypogammaglobulinemiaan tai johtua suorasta vaikutuksesta keuhkoihin.

Potilailla on ilmennyt myös yksittäistapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus (ks. kohta 4.8). Taustalla olevan interstitiaalisen keuhkosairauden mahdollisuus tulee tutkia potilailta, joilla on pitkittyneitä keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta.

Hepatiitti B:n (HBV) tai hepatiitti C:n (HCV) uudelleenaktivoitumista on raportoitu immunosuppressanttilääkitystä saavilla potilailla. Tätä on myös raportoitu mykofenolihapon (MPA) johdannaisella sekä mykofenolaattimofetiilillä (MMF). Infektiota kantavien potilaiden seuranta aktivoituneen HBV- tai HCV-infektion kliinisten ja laboratorioarvoissa näkyvien merkkien ja oireiden varalta on suositeltavaa.

Tapauksia puhtaasta punasoluaplasiasta (PRCA) on raportoitu potilailla, joita on hoidettu mykofenolihappojohdannaisilla (mykofenolaattimofetiili ja mykofenolaattinatrium mukaan lukien) yhdistettynä muiden immunosuppressanttien kanssa. Mekanismit, millä mykofenolihappojohdannaiset aiheuttavat PRCA:ta on tuntematon. PRCA saattaa hävitä annosta vähentämällä tai hoidon lopettamisella. Muutoksia elinsiirtopotilaiden MPA hoitoon tulisi tehdä ainoastaan asianmukaisen valvonnan alla, jotta hyljintäreaktion riski olisi mahdollisimman pieni (ks. kohta 4.8).

MPA:ta saavia potilaita tulee seurata verenkuvan muutosten (esim. neutropenia tai anemia – ks. kohta 4.8) varalta. Se voi liittyä mykofenolihappoon itseensä, samanaikaisesti käytettäviin lääkkeisiin, virusinfektioihin tai näiden tekijöiden yhdistelmään. MPA:ta käyttäviltä potilailta tulee määrittää täydellinen verenkuvan viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden aikana, kahdesti kuukaudessa toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuussa ensimmäisen hoitovuoden loppuun asti. Jos verenkuvan muutoksia ilmenee (esim. neutropenia, jossa neutrofiilien absoluuttinen määrä  $<1,5 \cdot 10^3$ /mikrol, tai anemia), MPA-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi olla tarpeen.

Potilaille tulee kertoa, että mykofenolihappohoidon aikana rokotteiden teho voi heikentyä ja eläviä, heikennettyjä rokotteita tulee välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotteesta voi olla hyötyä. Lääkäreiden tulee noudattaa influenssarokotuksesta annettuja kansallisia ohjeita.

Koska mykofenolihappojohdannaisien käyttöön on liittynyt lisääntynyt ruuansulatusjärjestelmään kohdistuvien haittavaikutusten esiintyminen, kuten harvoin esiintyvät maha-suolikanavan haavaumat ja verenvuodot sekä perforaatiot, MPA:ta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aktiivinen vakava ruuansulatusjärjestelmän sairaus.

MPA:n ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositeta, koska näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Mykofenolihappoa (natriumsuolana) ja mykofenolaattimofetiilia ei pidä harkitseamattomasti vaihtaa keskenään tai korvata toisella, koska niillä on erilainen farmakokineettinen profiili.

MPA:ta on annettu yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

Yhteiskäytöstä aloituslääkkeiden kuten anti-T-lymfosyyttiglobuliinin tai basiliksimabin kanssa on rajoitetusti kokemusta. MPA:n tehoa ja turvallisuutta muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden (esimerkiksi takrolimuusin) kanssa ei ole tutkittu.

Enterohaapaattiseen kiertoon vaikuttavien lääkkeiden, kuten esimerkiksi kolestyramiinin tai aktiivihiilen samanaikainen anto voi johtaa pienempään MPA:n systeemiseen altistukseen ja pienempään tehoon.

MPA on IMPDH:n (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin) estäjä. Siksi sen käyttöä tulee välttää potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyliinifosforitransferaasin (HGPRT) puutos, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

MPA-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin raskaustesti on varmistunut negatiiviseksi. Tehokasta ehkäisymenetelmää suositetaan käytettäväksi ennen MPA-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja kuuden viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

#### Teratogeeniset vaikutukset

MPA on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyys 45–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyys 23–27 %). Siksi MPA on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirtehen hylkimisen estoon ei ole. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa tästä riskistä ja heidän pitää noudattaa kohdassa 4.6 annettuja suosituksia (esim. ehkäisymenetelmät, raskaustestit) ennen MPA-hoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkärin on varmistettava, että MPA:ta ottavat naiset ymmärtävät lapsen kohdistuvan haitan riskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

#### Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Vahva kliininen näyttö osoittaa, että mykofenolaattimofetiilin käyttöön raskauden aikana liittyy suuri keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski, joten raskautta on kaikin mahdollisin keinoin vältettävä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen Myastad-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, jotta ehkäisymenetelmän pettämisen ja tahattoman raskauden mahdollisuus minimoidaan.

Ehkäisyä koskevat ohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

#### Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen MPA:lle voidaan välttää, ja antaa potilaalle tärkeitä turvallisuutta koskevia lisätietoja, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaali. Koulutusmateriaalissa korostetaan MPA:n teratogeenisuutta koskevia varoituksia, annetaan neuvoja ehkäisyn käytöstä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeet raskaustestien tarpeesta. Lääkärin pitää kertoa kattavasti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä asianmukaisesti myös miespotilaille teratogeenisuusriskistä ja raskauden ehkäisymenetelmistä.

#### Muut varotoimet

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä vähintään 6 viikkoon MPA:n käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä ainakaan 90 vuorokauteen MPA:n käytön lopettamisen jälkeen.

#### Myastad 180 mg enterotabletit

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per enterotabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### Myastad 360 mg enterotabletit

Tämä lääkevalmiste sisältää 27,9 mg natriumia per enterotabletti, joka vastaa 1,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Mykofenolihapon ja muiden lääkevalmisteiden välillä on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia:

#### Asikloviiri ja gansikloviiri

Myelosuppression mahdollisuutta sekä MPA:ta että asikloviiria tai gansikloviiria saavilla potilailla ei ole tutkittu. Asikloviirin/gansikloviirin ja MPA:n samanaikainen anto saattaa johtaa mykofenolihappoglukuronidin (MPAG) sekä asikloviirin/gansikloviirin korkeampiin pitoisuuksiin, mikä mahdollisesti johtuu kilpailusta munuaistiehyissä.

Muutokset MPAG:n farmakokinetiikassa eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä potilailla, joilla on riittävä munuaisten toiminta. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, riski MPAG:n ja asikloviirin/gansikloviirin pitoisuuksien suurenemiseen on mahdollinen. Tällöin asikloviirin/gansikloviirin annossuositukset tulee huomioida ja potilaita on seurattava tarkoin.

#### Mahalaukkua suojaavat aineet:

##### *Magnesiumia ja alumiinia sisältävät antasidit:*

MPA:n AUC-arvon on osoitettu laskevan noin 37 %:a ja  $C_{max}$ -arvon 25 %:a, kun kerta-annos magnesiumia ja alumiinia sisältäviä antasidieja annetaan samanaikaisesti MPA:n kanssa. Näitä voidaan käyttää jaksottaisesti satunnaisten ruuansulatushäiriöiden hoitoon. Magnesiumia ja alumiinia sisältävien antasidien jatkuvaa, päivittäistä käyttöä MPA:n kanssa ei kuitenkaan suositeta MPA:n pienentyneen altistuksen ja tehon laskun takia.

##### *Protonipumppuinhibiittorit:*

Myastad-valmisteen ja pantopratsolin (annoksella 40 mg kahdesti päivässä neljä edellistä päivää) yhteiskäytössä ei huomattu terveillä vapaaehtoisilla muutoksia MPA:n farmakokinetiikassa. Tietoa ei ole saatavilla muista korkeilla annoksilla annettavista protonipumppuinhibiittoreista.

#### Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Yhteisvaikutustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden välillä ei ole osoitettu yhteisvaikutusta. MPA:n metaboliaprofiilin perusteella, MPA:n ja oraalisten ehkäisyvalmisteiden välillä ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia.

#### Kolestyramiini ja sappihappoja sitovat lääkeaineet

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos annetaan samanaikaisesti lääkaineita tai hoitoja, jotka voivat sitoa sappihappoja, esimerkiksi sappihappoja poistavia lääkaineita tai oraalista aktiivihäiltä, koska ne voivat vähentää altistumista MPA:lle ja siten heikentää MPA:n tehoa.

### Siklosporiini

Stabiileilla munuaisensiirtopotilailla tehdyissä tutkimuksissa vakaan tilan MPA ei vaikuttanut siklosporiinin farmakokinetiikkaan. Siklosporiinin tiedetään yhteiskäytössä mykofenolaattimofetiilin kanssa pienentävän altistusta mykofenolihapolle. Siklosporiini voi myös pienentää mykofenolihapon pitoisuutta yhteiskäytössä mykofenolaatinatriumin kanssa (noin 20 %:lla päätellen mykofenolaattimofetiililla saaduista tiedoista), mutta tämän vähennyksen tarkkaa voimakkuutta ei tiedetä, koska näiden aineiden yhteisvaikutusta ei ole tutkittu. Koska tehokkuustutkimuksissa käytettiin samanaikaisesti siklosporiinia, tämä yhteisvaikutus ei anna aiheutta muuttoa suositettua MPA:n annosta. Jos siklosporiinin käyttö keskeytetään tai lopetetaan, MPA:n annostus tulee arvioida uudelleen riippuen immunosuppressiivisesta hoito-ohjelmasta.

### Takrolimuusi:

Eräissä vaihtovuoroisessa kalsineuriinitutkimuksessa määritettiin MPA:n vakaan tilan farmakokinetiikka stabiileilla munuaisensiirtopotilailla siklosporiinihoitojen ja takrolimuusihoitojen aikana. MPA:n AUC-keskiarvo oli 19 % suurempi (90 % luotettavuusväli (CI): -3, +47) kun taas MPAG:n AUC-keskiarvo oli noin 30 % pienempi (90 % CI: 16, 42) takrolimuusihoitossa verrattuna siklosporiinihoitoon. Lisäksi MPA:n AUC:n yksilönsisäinen vaihtelu kaksinkertaistui siirryttäessä siklosporiinihoitosta takrolimuusihoitoon. Lääkäreiden tulisi huomioida suureneminen sekä MPA:n AUC:ssa että yksilönsisäisessä vaihtelussa ja tarkistaa MPA:n annostus kliinisen tilanteen mukaan. Tiivistä kliinistä seuranta tulee suorittaa siirryttäessä kalsineuriiniestäjästä toiseen.

### Elävät heikennetyt rokotteet

Eläviä rokotteita ei tule antaa potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt. Vasta-aineiden muodostus muille rokotteille voi heikentyä.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskautta on vältettävä mykofenolaatin käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen Myastad-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättäminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää.

### Raskaus

MPA on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole saatavilla siirteen hyljinnän estämiseksi. Hoitoa ei saa aloittaa ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskaudenaikaisen käytön poissulkemiseksi.

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on hoidon alussa kerrottava tavanomaista suuremmasta keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riskistä ja heille on annettava raskaudenehkäisyä ja perhesuunnittelua koskevaa neuvontaa.

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen Myastad-hoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai virtsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen MPA:lle. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8–10 päivän välein (elinsiirteiden saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi on tehtävä 8–10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaille. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleensa raskaaksi.

MPA on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski:

- Keskenmenoja on raportoitu 45–49 %:lla mykofenolaattimofetiilille altistuneista raskaana olevista naisista verrattuna 12–33 %:n esiintyvyyteen kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia.
- Kirjallisuudesta löytyvien raporttien mukaan epämuodostumia ilmeni 23–27 %:lla elävänä syntyneistä lapsista, jotka olivat altistuneet mykofenolaattimofetiilille kohdussa (verrattuna 2–3 %:iin elävänä syntyneistä lapsista koko väestössä ja noin 4–5 %:iin elävänä syntyneistä lapsista kiinteän elinsiirteen saajilla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia).

Synnynnäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana mykofenolaattimofetiilille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorvassa)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteis- ja kammioväliseinän aukko
- sormien epämuodostumia (esim. polydaktylia, syndaktylia)
- henkitorven ja ruokatorven epämuodostumia (esim. ruokatorviatresia)
- hermoston epämuodostumia, kuten selkäydintyrä
- munuaisten poikkeavuuksia.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

- mikroftalmia
- synnynnäinen aivokammion suonipunoksen kysta
- *septum pellucidum*in synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Mykofenolihappo erittyy imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö MPA ihmisen rintamaitoon. Koska mykofenolihappo voi aiheuttaa imeväiselle vakavia haittavaikutuksia, MPA on vasta-aiheinen imettävillä naisilla (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Erityisiä tutkimuksia MPA:n käytön vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä, vaikutuksia ei todettu uroksilla annokseen 40 mg/kg ja naarailla annokseen 20 mg/kg saakka (ks. kohta 5.3).

### Miehet

Suppea kliininen näyttö ei viittaa siihen, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä on altistunut mykofenolaattimofetiilille.

Mykofenolihappo on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihappoa siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihappoa, joka voisi siirtyä naiseen, on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole vaikutusta. Mykofenolaatin on eläinkokeissa osoitettu olevan genotoksinen pitoisuuksina, jotka ylittävät ihmisen terapeuttisen altistuksen niin vähän, ettei siittiöihin kohdistuvien genotoksisten vaikutusten riskiä voida täysin sulkea pois.

Seuraavia varotoimia näin ollen suositellaan: seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille tai heidän naiskumppaneilleen suositellaan luotettavan ehkäisyn käyttöä miespotilaan mykofenolaattimofetiilihoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava miespotilaille, jotka voivat siittää lapsen, lapsen siittämiseen mahdollisesti liittyvistä riskeistä sekä keskusteltava näistä riskeistä heidän kanssaan.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Vaikutusmekanismi ja farmakodynaaminen profiili sekä ilmoitetut haittavaikutukset viittaavat siihen, että vaikutus on epätodennäköinen.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset sisältävät kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet lääkkeen aiheuttamat haitalliset reaktiot.

##### Maligniteetit

Potilailla, joiden immunosuppressiivinen hoito koostuu usean lääkkeen yhdistelmästä, mykofenolihappo mukaan lukien, on suurentunut lymfoomien ja muiden, etenkin ihon maligniteettien riski (ks. kohta 4.4). MPA:ta enintään 1 vuoden ajan saaneista potilaista kahdelle *de novo*-potilaalle (0,9 %:lle) ja kahdelle ylläpito-hoidossa olleelle potilaalle (1,3 %:lle) kehittyi lymfoproliferatiivinen sairaus tai lymfooma. Eimelanootin ihokarsinoma ilmeni MPA:ta enintään 1 vuoden ajan saaneista potilaista 0,9 %:lla *de novo* – potilaista ja 1,8 %:lla ylläpito-hoidossa olleista potilaista; muun tyyppisiä maligniteettejä ilmeni 0,5 %:lla *de novo*-potilaista ja 0,6 %:lla ylläpito-hoidossa olleista potilaista.

##### Opportunistiset infektiot

Kaikilla elinsiirtopotilailla on suurentunut opportunististen infektioiden riski; riski suureni kokonaisimmunosuppression lisääntymisen myötä (ks. kohta 4.4). Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa vuoden ajan seurattujen, MPA yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa saaneiden *de novo* – munuaisensiirtopotilaiden yleisimmät opportunisti-infektiot olivat sytomegalovirus (CMV)-infektio, kandidiaasi ja herpes simplex. CMV-infektioita (serologia, viremia tai sairaus) ilmoitettiin 21,6 %:lla *de novo*- ja 1,9 %:lla ylläpito-vaiheen potilaista.

##### Vanhukset

Haittavaikutusten riski yleensä voi olla suurentunut vanhuspotilailla immunosuppression vuoksi.

##### Muut haittavaikutukset

Alla olevassa taulukossa 1 ovat haittavaikutukset, jotka mahdollisesti tai todennäköisesti liittyvät mykofenolihappoon ja joita ilmoitettiin munuaisensiirtopotilailla kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin MPA:ta 12 kuukautta yhdessä siklosporiinimikroemulsion ja kortikosteroidien kanssa annoksella 1440 mg/vrk. Taulukko on laadittu MedDRA elinjärjestelmästandardien mukaisesti.

Haittavaikutukset on jaoteltu seuraavien luokkien mukaisesti:

Hyvin yleiset	(≥ 1/10)
Yleiset	(≥ 1/100 ja <1/10)
Melko harvinaiset	(≥ 1/1 000 ja <1/100)
Harvinaiset	(≥ 1/10 000 ja <1/1 000)
Hyvin harvinaiset	(< 1/10 000)

#### **Taulukko 1**

##### **Infektiot**



Hyvin yleiset:	Virus-, bakteeri- ja sieni-infektiot.
Yleiset:	Ylähengitystieinfektiot, keuhkokuume.
Melko harvinaiset:	Haavan infektiot, sepsis*, osteomyeliitti*.
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
Melko harvinaiset:	Ihon papilloomat*, tyvisolu karsinooma*, Kaposin sarkooma*, lymfoproliferatiiviset häiriöt, okasolusyöpä*.
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleiset:	Leukopenia.
Yleiset:	Anemia, trombosytopenia.
Melko harvinaiset:	Lymfopenia*, neutropenia*, lymfadenopatia*.
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Hyvin yleiset:	Hypokalsemia, hypokalemia, hyperurikemia.
Yleiset:	Hyperkalemia, hypomagneemia.
Melko harvinaiset:	Anorexia, hyperlipidemia, diabetes*, hyperkolesterolemia*, hypofosfatemia.
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Hyvin yleiset:	Ahdistuneisuus.
Melko harvinaiset:	Epänormaalit unet*, harhaluuloiset havainnot*, unettomuus*.
<b>Hermosto</b>	
Yleiset:	Huimaus, päänsärky.
Melko harvinaiset:	Vapina.
<b>Silmät</b>	
Melko harvinaiset:	Sidekalvontulehdus*, sumentunut näkö*.
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset:	Takykardia, kammiolisälyönnit.
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleiset:	Hypertensio.
Yleiset:	Hypotensio.
Melko harvinaiset:	Lymfosele*.
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset:	Yskä, hengenahdistus.
Melko harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkokongestio*, vinkuna*, keuhkoedeema*.
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset:	Ripuli.
Yleiset:	Vatsan turpoaminen, vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, mahatulehdus, pahoinvointi, oksentelu.
Melko harvinaiset:	Vatsan aristus, ruoansulatuskanavan verenvuoto, röyhtäily, pahanhajuinen hengitys*, suolentukkeuma*, huulen haavaumat*, ruokatorventulehdus*, subileus*, kielen värjäytymä*, kuiva suu*, maha-ruokatorven refluksitauti*, ienten liikakasvu*, haimatulehdus, korvasylkirauhasen tiehyeen obstruktio*, mahaava*, vatsakalvontulehdus*.
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleiset:	Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet.
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleiset:	Akne, kutina.
Melko harvinaiset:	Hiustenlähtö.

<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleiset:	Nivelkivut.
Yleiset:	Lihaskivut.
Melko harvinaiset:	Niveltulehdus*, selkäkipu*, lihaskrampit.
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleiset:	Veren kreatiniinitasojen nousu.
Melko harvinaiset:	Hematuria*, munuaistiehyiden nekroosi*, virtsaputken kurouma.
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinaiset:	Impotenssi*.
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleiset:	Voimattomuus, väsymys, perifeerinen turvotus, kuume.
Melko harvinaiset:	Influenssan kaltainen sairaus, alaraajojen turvotus*, kipu, jäykkyys*, jano*, heikkous*, puriinien <i>de novo</i> -synteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä.
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Melko harvinaiset:	Ruhjevamma*.

\*haittataapahtuma raportoitu vain yhdellä potilaalla (n=372)

Huomaa: Munuaisensiirtopotilaille annettiin MPA:ta 1 440 mg vuorokaudessa enintään vuoden ajan. *De novo*- ja ylläpitoryhmien profiili oli samanlainen, joskin esiintyvyys oli vähäisempää ylläpitovaiheen potilailla.

Markkinoille tulon jälkeisenä haittavaikutuksena on tunnistettu ihottuma ja agranulosytoosi.

**Lisäksi seuraavat haittavaikutukset katsotaan mykofenolihappojohdannais ten luokkavaikutuksiksi:**

#### Infektiot

Vakavat, hengenvaaralliset infektiot, mukaan lukien aivokalvontulehdus, mikrobin aiheuttama endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. BK-virukseen liittyviä nefropatiatapauksia sekä JC-virukseen liittyviä progressiivisia multifokaalisia leukoencefalopatia (PML) tapauksia, on raportoitu immunosuppressanteilla hoidetuilla potilailla, MPA-johdannaiset mukaan lukien (ks. kohta 4.4).

#### Veri ja imukudos

Neutropenia, pansytopenia

Puhtaan punasoluaplasian (PRCA) tapauksia on ilmoitettu mykofenolihappojohdannaisilla (ks. kohta 4.4).

#### Immuunijärjestelmä

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet MPA-johdannaisista yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yksittäisiä tapauksia interstitiaalisesta keuhkosairaudesta on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet MPA-johdannaisista yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa. Bronkiektasiaa on myös raportoitu yhdistelmähoidossa muiden immunosuppressanttien kanssa.

#### Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

MPA-johdannaiselle altistuneilla potilailla on raportoitu keskenmenoja pääasiassa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ks. kohta 4.6.

#### Syynnäiset häiriöt

Sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana MPA-johdannaiselle muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu synnynnäisiä epämuodostumia, ks. kohta 4.6.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Puriinien *de novo* -synteesin estäjiin liittyvää akuuttia tulehdusoireyhtymää on kuvattu myyntiluvan myöntämisen jälkeen paradoksaalisena tulehdusta aiheuttavana reaktiona mykofenolaattimofetiilin ja mykofenolihapon käytön yhteydessä. Tälle oireyhtymälle on tunnusomaista kuume, nivelkipu, niveltulehdus, lihaskipu ja tulehdusmerkkiaineiden lisääntyminen. Kirjallisuudessa kuvatuissa tapauksissa on osoitettu nopea paraneminen lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen.

#### Tutkimukset

Yksittäisiä tapauksia neutrofiilien epänormaalista rakenteesta, hankinnainen Pelger-Huet anomalia mukaan lukien, on havaittu mykofenolihappojohdannaisilla hoidetuilla potilailla. Nämä muutokset eivät liity heikentyneeseen neutrofiilitoimintaan. Nämä muutokset saattavat viitata ”vasemmalle siirtymiseen” neutrofiilien kypsytyksessä hematologisissa tutkimuksissa. Näitä löydöksiä voidaan tulkita väärin infektion merkiksi immunosuppressoiduilla potilailla, kuten niillä jotka saavat MPA-johdannaisista.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

MPA:sta on ilmoitettu sekä tahallisia että tahattomia yliannostustapauksia, joihin ei kuitenkaan kaikkilla potilailla liittynyt haittavaikutuksia.

Niissä yliannostustapauksissa, joihin liittyi haittavaikutuksia, tapaukset olivat tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia (pääasiassa veren solujen muutos, sepsis...) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Vaikka dialyysin avulla voidaan poistaa inaktiivinen metaboliitti MPAG, sen ei odoteta poistavan kliinisesti merkittävää määrää aktiivista mykofenolihappoa. Tämä johtuu suurelta osin mykofenolihapon hyvin voimakkaasta, 97-prosenttisesta sitoutumisesta plasmaproteiiniin. Sappihapposekvesterit, kuten kolestyramiini, voivat pienentää systeemistä mykofenolihappoaltistusta vaikuttamalla mykofenolihapon enterohepaattiseen kiertoon.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkkeet ATC-koodi: L04AA06.

Mykofenolihappo on tehokas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja palautuva inosiinimonofosfaattihydrogenaasin estäjä ja sen vuoksi estää guanosiinukleotidin *de novo* -synteesireittiä liittymättä DNA:han. Koska T- ja B-lymfosyyttien proliferoituminen on erityisen riippuvainen *de novo*-synteesistä, mykofenolihapolla on tehokkaampi sytostaattinen vaikutus lymfosyytteihin kuin muihin soluihin, jotka voivat käyttää hyväkseen korvaavia reittejä.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta otettuna mykofenolaattinatrium imeytyy tehokkaasti. Suolistoliukoisena valmisteena mykofenolihapon huippupitoisuus ( $T_{max}$ ) saavutettiin noin 1,5–2 tunnin kuluttua. Noin 10 %:ssa kaikista aamulla mitatuista farmakokineettisistä profiileista oli  $T_{max}$  (huippupitoisuusaika) viivästynyt, joskus jopa useita tunteja, ilman että tämän odotettiin vaikuttavan mykofenolihapon vuorokausialitukseen.

Stabiileilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat immunosuppressiohoitoa siklosporiinilla, mykofenolihapon imeytyminen maha-suolikanavasta oli 93 % ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 72 %. MPA:n farmakokineetiikka on annosriippuvainen ja lineaarinen tutkituilla annoksilla 180 – 2 160 mg.

Paastotilaan verrattuna 720 mg:n MPA:n kerta-annoksen antaminen erittäin rasvapitoisen aterian (55 g rasvaa, 1 000 kilokaloria) yhteydessä ei vaikuttanut systeemiseen mykofenolihappoaltistukseen (AUC), joka on tärkein tehokkuuteen liittyvä farmakokineettinen parametri. Mykofenolihapon huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) kuitenkin pieneni 33 %. Lisäksi  $T_{lag}$ :ssa ja  $T_{max}$ :ssa oli keskimäärin 3–5 tunnin viive,  $T_{max}$ :n ollessa >15 tuntia useilla potilailla. Viive MPA annoksen imeytymisessä saattaa ruoan vaikutuksesta johtaa ensimmäisen ja seuraavan annoksen yhtäaikaiseen imeytymiseen. Tämä vaikutus ei kuitenkaan ole kliinisesti merkityksellinen.

### Jakautuminen

Mykofenolihapon vakaan tilan jakautumistilavuus on 50 litraa. Proteiiniinsitoutuminen on voimakasta; mykofenolihappo sitoutuu proteiiniin 97-prosenttisesti ja mykofenolihappoglukuronidi 82 prosenttisesti. Vapaan mykofenolihapon pitoisuus voi suurentua tilanteissa, joissa proteiiniinsitoutumiskohdat ovat vähentyneet (uremia, maksan vajaatoiminta, hypoalbuminemia, voimakkaasti proteiiniinsitoutuvien lääkeaineiden samanaikainen käyttö). Tämä voi aiheuttaa potilaille mykofenolihappoon liittyvien haittavaikutusten riskin suurenemisen.

### Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiassa glukuronyylitransferaasin kautta, jolloin muodostuu mykofenolihapon fenoliglukuronidi, mykofenolihappoglukuronidi (MPAG). MPAG on mykofenolihapon pääasiallinen metaboliitti, eikä se ole biologisesti aktiivinen. Stabiileilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saavat immunosuppressiohoitoa siklosporiinilla, noin 28 % suun kautta otetusta MPA-annoksesta muuttuu mykofenolihappoglukuroniksi presysteemisen metabolian kautta. MPAG:n puoliintumisaika on pitempi kuin mykofenolihapon, noin 16 tuntia, ja sen puhdistuma on 0,45 l/h.

### Eliminaatio

Mykofenolihapon puoliintumisaika on noin 12 tuntia ja puhdistuma 8,6 l/tunti. Vaikka virtsassa on mitättömiä määriä mykofenolihappoa (< 1,0 %), suurin osa mykofenolihaposta eliminoituu virtsaan mykofenolihappoglukuronidina. Sapteen erittynyt mykofenolihappoglukuronidi dekonjugoituu suolistomikrobien vaikutuksesta. Tämän dekonjugation seurauksena muodostuva mykofenolihappo voi imeytyä takaisin. Noin 6 - 8 tuntia MPA-annoksen ottamisesta voidaan mitata toinen mykofenolihapon huippupitoisuus, joka on yhdenmukainen dekonjugoituneen mykofenolihapon takaisinimeytymisen kanssa. Mykofenolihappotuotteilla on tyypillisesti havaittavissa suuria eroavaisuuksia mykofenolihapon jäännöspitoisuuksissa ( $C_{trough}$ ), ja korkeat aamun jäännöspitoisuudet ( $C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$ ) on todettu noin 2 %:lla MPA:lla hoidetuista potilaista. Kuitenkin, yleisesti tutkimuksissa kokonaisaltistuksesta kertova vakaan tilan AUC-arvo (0 - 12h) oli vähemmän vaihteleva kuin vastaava jäännöspitoisuus.

### Farmakokineetiikka munuaisensiirtopotilailla, jotka saavat immunosuppressiohoitoa siklosporiinilla

Taulukossa 2 esitetään mykofenolihapon keskimääräiset farmakokineettiset parametrit mykofenolaattinatriumin antamisen jälkeen. Pian elinsiirron jälkeen mykofenolihapon keskimääräinen AUC ja keskimääräinen  $C_{max}$  olivat noin puolet kuusi kuukautta elinsiirron jälkeen mitatuista arvoista.

**Taulukko 2 Keskimääräiset (keskihajonta) mykofenolihapon farmakokineettiset parametrit, kun mykofenolaattinatriumia annettiin suun kautta munuaisensiirtopotilaille, jotka saivat immunosuppressiohoitoa siklosporiinilla**

Aikuiset Pitkäaik., useita annoksia 720 mg x 2 / pv <b>(Tutkimus ERLB 301)</b> n=48	<b>Annos</b>	<b>T* max (h)</b>	<b>C<sub>max</sub> (mikrog/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-12</sub> (mikrog • h/ml)</b>
14 päivän kuluttua elinsiirrosta	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 kuukauden kuluttua elinsiirrosta	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 kuukauden kuluttua elinsiirrosta	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Aikuiset Pitkäaik., useita annoksia 720 mg x 2 / pv 18 kuukauden kuluttua elinsiirrosta <b>(Tutkimus ERLB 302)</b> n = 18	<b>Annos</b>	<b>T<sub>max</sub>*</b>	<b>C<sub>max</sub> (mikrog/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-12</sub> (mikrog • h/ml)</b>
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Lapset kerta-annos 450 mg/m <sup>2</sup> <b>(Tutkimus ERL 0106)</b> n = 16	<b>Annos</b>	<b>T<sub>max</sub>*</b>	<b>C<sub>max</sub> (mikrog/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-∞</sub> (mikrog • h/ml)</b>
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* mediaaniarvo

Munuaisten vajaatoiminta

Mykofenolihapon farmakokinetiikka vaikutti muuttumattomalta, munuaistoiminnan vaihdella välillä normaali - olematon. Toisaalta taas mykofenolihappoglukuronidialtistus suureni munuaistoiminnan heikentyessä; mykofenolihappoglukuronidialtistus oli noin 8-kertainen anurian yhteydessä. Hemodialyysi ei vaikuttanut mykofenolihapon eikä mykofenolihappoglukuronidin puhdistumaan. Myös vapaa mykofenolihappo voi lisääntyä merkittävästi munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Tämä voi johtua mykofenolihapon plasmaproteiiniin sitoutumisen heikkenemisestä veren ureapitoisuuden ollessa suuri.

Maksan vajaatoiminta

Alkoholikirroosia sairastavilla vapaaehtoisilla maksan parenkymisairaus ei juurikaan vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaation maksassa. Maksasairauden vaikutukset tähän prosessiin riippuvat luultavasti kyseessä olevasta sairaudesta. Maksasairauksissa, joihin liittyy huomattava sappivaurio, kuten primaarissa sappikirroosissa, vaikutus voi kuitenkin olla erilainen.

Lapset ja nuoret

MPA:n käytöstä lapsilla ja nuorilla on rajoitetusti tietoa.

Taulukossa 2 esitetään keskimääräinen (keskihajonta) mykofenolihapon farmakokinetiikka stabiileilla lapsipotilaille (iältään 5-16 vuotta), joille on tehty munuaisensiirto ja jotka saavat immunosuppressiohoitoa siklosporiinilla. Annoksella 450 mg/m<sup>2</sup> mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli vastaava 720 mg MPA:ta saavilla aikuisilla mitatun kanssa. Mykofenolihapon keskimääräinen näennäinen puhdistuma oli noin 6,7 l/h/m<sup>2</sup>.

Sukupuoli

MPA:n farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä sukupuolesta johtuvia eroja.

Vanhukset

Farmakokinetiikkaa ei ole erityisesti tutkittu vanhuksilla. Mykofenolihappoaltistus ei vaikuta vaihtelevan kliinisesti merkitsevästi iän mukaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joissa mykofenolaattinatriumia tutkittiin rotilla ja hiirillä, vaikutukset kohdistuivat pääasiassa hematopoeettiseen ja imukudosjärjestelmään. Mykofenolaattihapolle altistuneilla jyrsijöillä aplastinen anemia oli annosta rajoittava toksisuustekijä. Myelografiakuivissa havaittiin tuntuva erytroidisten solujen (polykromaattisten erytroblastien ja normoblastien) määrän vähenemistä, annoksesta riippuvaista pernan suurentumista ja ekstramedullaarisen hematopoiesin lisääntymistä. Nämä vaikutukset ilmenivät systeemisillä altistustasoilla, jotka olivat yhtä suuret tai pienemmät kuin suositetun MPA-annoksen 1,44 g/vrk munuaisensiirtopotilaille aiheuttama kliininen altistus.

Ruoansulatuskanavan vaikutukset havaittiin koiralla systeemisellä altistustasolla, joka oli yhtä suuri tai pienempi kuin altistus suositetuilla annoksilla kliinisissä tutkimuksissa.

Mykofenolihapon (natriumsuolana) ei-kliininen toksisuusprofiili vaikuttaa olevan yhdenmukainen kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa, jotka ovat nyt saatavilla ja jotka tarjoavat turvallisuustietoa, joka on suoraan sovellettavissa potilaisiin (ks. kohta 4.8).

Kolme genotoksisuuskoetta (*in vitro* hiiren lymfoomakoe, mikrotumakoe V79 kiinanhamsterin soluilla ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattihapon aiheuttavan rakenteellisia kromosomimuutoksia (aberraatioita). Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta.

Mykofenolihappo (natriumsuolana) ei ole tuumorigeeninen rotilla ja hiirillä. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 0,6-5-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai  $C_{max}$ ) verrattuna munuaissiirtopotilaiden altistukseen suositetulla kliinisellä annoksella 1,44 g/vrk.

Mykofenolihappo (natriumsuolana) ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen annostasoilla, joilla havaittiin yleistä toksisuutta ja sikiötoksisuutta.

Rotalla tehdyssä mykofenolihapon (natriumsuolana) teratologiatutkimuksessa niinkin pienellä annoksella kuin 1 mg/kg havaittiin jälkeläisten epämuodostumia, mukaan lukien anoftalmia, aivopullistuma ja napatyrä. Systeeminen altistus tällä annoksella on 0,05-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen MPA annoksella 1,44 g/vrk (ks. kohta 4.6).

Pre- ja postnataalikehitystä selvittäneessä rottatutkimuksessa mykofenolihappo (natriumsuolana) aiheutti kehittymisen viivästymistä (poikkeavaa mustuaisrefleksiä naaraissa ja esinahan irtautumista uroksissa) korkeimmalla käytetyllä, 3 mg:n/kg annoksella, joka myös aiheutti epämuodostumia. Mykofenolihappo (natriumsuolana) osoitti merkkejä valotoksisuudesta *in vitro* 3T3 NRU fototoksisuusmäärityksessä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Kroskarmelloosinatrium (E468)

Povidoni K 30 (E1201)

Talkki (E553b)

Kolloidinen, vedetön piidioksidi (E551)  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### Tabletin päällyste

Myastad 180 mg enterotabletit:

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)  
Trietyylisitraatti (E1505)  
Kolloidinen, vedetön piidioksidi (E551)  
Natriumvetykarbonaatti(E500)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Indigokarmiini alumiinilakka (E132)  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

Myastad 360 mg enterotabletit:

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)  
Talkki (E553b)  
Titaanidioksidi (E171)  
Trietyylisitraatti (E1505)  
Kolloidinen, vedetön piidioksidi (E551)  
Natriumvetykarbonaatti (E500)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)

#### Painomuste

Sellakka, lasittunut, osittain esteröity (E904)  
Musta rautaoksidi (E172)  
Propyleeniglykoli (E1520)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tabletit on pakattu alumiini/alumiini läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat: 50, 100, 120 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Jotta enteropäällyste pysyisi ehjänä, tabletteja ei tule murskata (ks. kohta 4.2).

Mykofenolaattihapon on osoitettu olevan teratogeeninen (ks. kohta 4.6). Mikäli tablettien murskaaminen on tarpeellista, vältä jauheen hengittämistä tai jauheen joutumista suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stradastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

180 mg: 32076  
360 mg: 32077

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.11.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.7.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myastad 180 mg enterotablett

Myastad 360 mg enterotablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Myastad 180 mg enterotablett

En enterotablett innehåller mykofenolatnatrium motsvarande 180 mg mykofenolsyra.

Myastad 360 mg enterotablett

En enterotablett innehåller mykofenolatnatrium motsvarande 360 mg mykofenolsyra.

Hjälpämne: En tablett innehåller 27,9 mg (1,21 mmol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

Myastad 180 mg enterotablett

Limegrön, rund, bikonvex enterotablett med fasad kant och präglad med M1 med svart bläck på ena sidan och slät den andra sidan.

**Obs.:** Diametern på tablettens är  $10,80 \pm 0,2$  mm.

Myastad 360 mg enterotablett

Persikofärgad, avlång, bikonvex enterotablett präglad med M2 med svart trycksvärta på ena sidan och slät den andra sidan.

**Obs.:** Tablettens längd och bredd är  $17,50 \pm 0,2$  mm och  $10,35 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Myastad är indicerat i kombination med ciklosporin och kortikosteroider som profylax mot akut transplantatavstötning hos vuxna patienter efter allogen njurtransplantation.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Myastad ska inledas och pågå under ledning av läkare som är specialiserad inom organtransplantation.

#### **Dosering**

Rekommenderad dos är 720 mg två gånger dagligen (1 440 mg per dag). Denna dos av mykofenolatnatrium motsvarar 1 g mykofenolatmofetil två gånger dagligen (2 g per dag) uttryckt i mykofenolsyra (MPA)-ekvivalenter.

För ytterligare information om motsvarande terapeutiska doser av mykofenolatnatrium och mykofenolatmofetil, se avsnitt 4.4 och 5.2.

Hos *de novo*-patienter ska behandling med Myastad börjas inom 72 timmar efter transplantationen.

#### Barn och ungdomar

Det finns inte tillräckligt med information om säkerhet och effekt av MPA hos barn och ungdomar. Begränsade farmakokinetiska data för barn som njurtransplanterats finns tillgängliga (se avsnitt 5.2).

#### Äldre

Rekommenderad dos hos äldre är 720 mg två gånger dagligen.

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med fördröjd funktionsstart i njurtransplantatet, postoperativt, behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ ) ska följas noggrant och dygnsdosen av MPA får inte överstiga 1 440 mg.

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos njurtransplanterade patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

#### Behandling under transplantatavstötning

Avstötning av njurtransplantatet leder inte till förändringar i farmakokinetiken för MPA. Avbrott i behandlingen eller dosjustering är inte nödvändig.

### **Administreringssätt**

Oral användning

Myastad kan tas vid måltid eller mellan måltiderna. Patienter kan välja att antingen ta dosen vid måltid eller mellan måltiderna men måste sedan fortsätta med det valda alternativet (se avsnitt 5.2).

Tabletterna får inte krossas eftersom enterohöljet då förstörs.

I de fall när det är nödvändigt att krossa tabletterna, undvik inandning av pulvret eller direktkontakt med pulvret på hud och slemhinnor. Vid sådan kontakt ska det berörda området tvättas noggrant med tvål och vatten; ögonen sköljs med rent vatten. Detta på grund av mykofenolatsyrans teratogena effekter.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot mykofenolatnatrium, mykofenolsyra eller mykofenolatmofetil eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Myastad får inte ges till fertila kvinnor som inte använder mycket effektiva preventivmedelsmetoder (se avsnitt 4.6).
- Behandling med Myastad får inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att ett negativt graviditetstest utesluter oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.6).
- Myastad får inte användas vid graviditet såvida det inte finns någon annan lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).
- Myastad får inte ges till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Patienter, som får immunsuppressiv behandling med en kombination av flera läkemedel, inkluderat MPA, har ökad risk att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt på huden (se avsnitt 4.8). Risken tycks vara relaterad till den immunsuppressiva behandlingens intensitet och duration snarare än till användning av något specifikt preparat. För att minimera risken för hudcancer rekommenderas att begränsa sol- och UV-ljusexponering genom att bära skyddande klädsel och använda solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Patienter som får MPA ska instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller andra tecken på benmärgssuppression.

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, inkluderat MPA, löper ökad risk för opportunistiska infektioner (bakteriella, svamp-, virus- och protozoiska infektioner), dödliga infektioner och sepsis (se avsnitt 4.8). De opportunistiska infektionerna omfattar BK-virus och associerad nefropati samt JC-virus och associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa infektioner har ofta ett samband med en hög total immunsuppressiv belastning, och kan leda till allvarliga tillstånd eller dödlig utgång. Detta bör läkare överväga som differentialdiagnoser av immunsupprimerade patienter som har försämrad njurfunktion eller neurologiska symtom. Mykofenolsyra har en cytostatisk effekt på B- och T-lymfocyter och därför kan ökad allvarlighetsgrad av covid-19 förekomma och lämpliga kliniska åtgärder bör övervägas.

Det har förekommit rapporter med hypogammaglobulinemi och associerade återkommande infektioner hos patienter som får MPA i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I vissa av dessa fall har byte från MPA-derivat till ett alternativt immunsuppressivt läkemedel resulterat i normaliserade nivåer av serum-IgG. Patienter som utvecklar återkommande infektioner bör få nivån av immunglobulin i serum mätt. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn tagen till de potenta cytostatiska effekterna som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det har förekommit rapporter med bronkiektasi hos patienter som fått MPA i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. I vissa av dessa fall har byte från MPA-derivat till annat immunsuppressivt läkemedel resulterat i förbättring av respiratoriska symtom. Risken med bronkiektasi kan kopplas till hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna.

Det har också förekommit enstaka rapporter på interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.8). Hos patienter som utvecklar ihållande pulmonella symtom såsom hosta och dyspné rekommenderas undersökning för att upptäcka eventuell underliggande interstitiell lungsjukdom.

Reaktivering av hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV) har rapporterats hos patienter som behandlats med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolsyra (MPA)-derivaten och mykofenolatmofetil (MMF). Monitorering av kliniska och laboratoriska tecken och symtom på aktiv HBV- eller HCV-infektion rekommenderas hos infekterade patienter.

Fall av ren erythrocyt aplasi (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med MPA-derivat (mykofenolatmofetil och mykofenolatrium inkluderat) i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Mekanismen för MPA-derivatinducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om behandlingen upphör. Hos transplanterade ska förändringar i MPA-behandlingen endast ske under lämplig övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som får MPA ska regelbundet kontrolleras med avseende på blodrubbnings (t ex neutropeni eller anemi – se avsnitt 4.8), vilken kan ha samband med själva mykofenolsyran, samtidig medicinering, virusinfektion eller en kombination av dessa orsaker. Patienter som behandlas med MPA ska kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om blodrubbnings uppkommer (t ex neutropeni med absolut antal neutrofiler  $<1,5 \times 10^9 / l$  eller anemi) bör man överväga att göra ett avbrott eller avsluta behandlingen med MPA.

Patienterna bör upplysas om att vaccination, under behandling med MPA, kan vara mindre effektiv och användning av levande, försvagat vaccin ska undvikas (se avsnitt 4.5). Vaccination mot influensa kan vara till nytta. Förskrivare bör följa nationella riktlinjer för influensavaccination.

Eftersom MPA-derivat har satts i samband med en ökad incidens av negativa effekter i magtarmkanalen, inkluderande sällsynta fall av sår, blödningar och perforation i magtarmkanalen, ska MPA ges med försiktighet till patienter med aktiv, allvarlig sjukdom i magtarmkanalen.

Det rekommenderas att MPA inte administreras samtidigt med azatioprin eftersom samtidig administrering av dessa läkemedel inte har utvärderats.

Eftersom mykofenolsyra (som natriumsalt) och mykofenolatmofetil har olika farmakokinetiska profiler bör inte dessa läkemedel bytas ut mot eller ersätta varandra godtyckligt.

MPA har administrerats tillsammans med kortikosteroider och ciklosporin.

Det finns begränsad erfarenhet av dess användning tillsammans med induktionsterapier som t ex anti-T-lymfocytglobulin eller basiliximab. Effekt och säkerhet vid användning av MPA tillsammans med andra immunsuppressiva läkemedel (t ex takrolimus) har inte undersökts.

Samtidig administrering av MPA och läkemedel som påverkar den enterohepatiska cirkulationen, t ex kolestyramin eller aktivt kol, kan resultera i minskad systemexponering av MPA och minskad effekt.

MPA är en IMPDH-hämmare (inosinmonofosfatdehydrogenashämmare). Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällsynt ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPRT) som Lesch-Nyhans och Kelley-Seegmillers syndrom.

Behandling med MPA får inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest har utförts. Effektiv antikonception måste användas innan behandling med MPA påbörjas, under behandling med MPA och under 6 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

#### Teratogena effekter

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

#### Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

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

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

#### Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för MPA och för att tillhandahålla ytterligare viktig säkerhetsinformation ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla utbildningsmaterial till

hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om MPA:s teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen påbörjas samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om risken för fosterskador samt de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienterna får inte donera blod under behandlingen eller under minst 6 veckor efter det att behandlingen med MPA upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under minst 90 dagar efter det att behandlingen med MPA upphört.

#### Myastad 180 mg enterotabletter

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per enterotablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### Myastad 360 mg enterotabletter

Detta läkemedel innehåller 27,9 mg natrium per enterotablett, motsvarande 1,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Följande interaktioner har rapporterats mellan mykofenolsyra och andra läkemedel:

#### Aciklovir och ganciklovir

Risken för benmärgssuppression hos patienter som får både MPA och aciklovir eller ganciklovir har inte studerats. Ökade nivåer av mykofenolsyraglukuronid (MPAG) och aciklovir/ganciklovir kan förväntas när aciklovir/ganciklovir och MPA administreras samtidigt, möjligen som ett resultat av kompetition om den tubulära utsöndringsvägen.

Ändringarna i MPAG:s farmakokinetik är osannolikt av klinisk betydelse hos patienter med normal njurfunktion. Vid nedsatt njurfunktion finns risk för förhöjda koncentrationer av MPAG och aciklovir/ganciklovir i plasma varför dosrekommendationerna för aciklovir/ganciklovir bör följas och patienterna noggrant bör observeras.

#### Gastroprotektiva läkemedel

##### *Antacida innehållande magnesium och aluminium:*

AUC och  $C_{max}$  för MPA har visats minska med cirka 37 % respektive 25 %, när en enstaka dos antacida innehållande magnesium och aluminium ges samtidigt med MPA. Enstaka doser av antacida innehållande magnesium och aluminium kan användas periodvis för behandling av tillfällig dyspepsi. Kontinuerlig, daglig användning av antacida innehållande magnesium och aluminium tillsammans med MPA rekommenderas inte på grund av risken för minskad exponering av MPA och reducerad effekt.

##### *Protonpumpshämmare:*

Ingen förändring i MPA:s farmakokinetik observerades hos friska frivilliga efter samtidig administrering av Myastad och pantoprazol när 40 mg getts två gånger dagligen under fyra föregående dagar. Inga data avseende andra protonpumpshämmare givna med hög dos finns tillgängliga.

#### Orala antikonceptionsmedel

Interaktionsstudier med mykofenolatmofetil och orala antikonceptionsmedel tyder inte på någon interaktion. Utifrån MPA:s metabola profil borde inga interaktioner förväntas mellan MPA och orala antikonceptionsmedel.

#### Kolestyramin och läkemedel som binder gallsyror

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av läkemedel eller behandlingar som kan binda gallsyror, t ex läkemedel som eliminerar gallsyror eller aktivt kol för oralt bruk, eftersom det finns en risk för minskad exponering av MPA och att effekten av MPA kan reduceras.

### Ciklosporin

Någon påverkan på farmakokinetiken av ciklosporin vid steady-state dosering av MPA kunde inte visas i studier hos stabila njurtransplanterade patienter. Det har visats att när ciklosporin ges tillsammans med mykofenolatmofetil reduceras exponeringen för mykofenolsyra. När ciklosporin ges tillsammans med mykofenolatnatrium kan koncentrationen av mykofenolsyra också minska (med cirka 20 %, enligt extrapolering från data för mykofenolatmofetil) men den exakta graden av minskning är okänd eftersom interaktionen inte har studerats. Den rekommenderade dosen av MPA förändras dock inte av denna interaktion, eftersom effektstudierna genomfördes i kombination med ciklosporin. Vid avbrytande eller utsättande av ciklosporin ska dosen MPA ånyo bedömas beroende på typ av immunsuppressiv terapi.

### Takrolimus

I en kalcineurin-cross-over-studie bestämdes MPA:s farmakokinetik vid steady state hos stabila njurtransplanterade patienter vid såväl ciklosporin-behandling som vid takrolimus-behandling. Genomsnittlig AUC för MPA var 19 % högre (90 % CI: -3, +47) vid takrolimus-behandling jämfört med ciklosporin-behandling. Omvänt var genomsnittlig AUC för MPAG cirka 30 % lägre (90 % CI: 16, 42) vid takrolimus-behandling jämfört med vid ciklosporin-behandling. Dessutom fördubblades MPA:s AUC-variabilitet för enskild patient när ciklosporin-behandling ersattes med takrolimus-behandling. Läkare bör vara medvetna om denna ökning både för MPA:s AUC och variabiliteten för varje enskild patient och justering av MPA-dosen bör styras av den kliniska situationen. Noggrann klinisk övervakning bör utföras när ett byte från en kalcineurinhämmare till en annan planeras.

### Levande försvagade vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunförsvar. Antikroppssvaret på andra vacciner kan vara reducerat.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

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

### Graviditet

MPA är kontraindicerat under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling tillgänglig för att förebygga avstötning av transplantatet. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

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

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

MPA är en stark human teratogen, med ökad risk för spontanaborter och medfödda missbildningar i händelse av exponering för mykofenolat under graviditet:

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

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

- öronmissbildningar (t.ex. att ytterörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången (mellanörat)
- missbildningar i ansiktet såsom kluven läpp, gomspalt, mikrognati och orbital hypertelorism
- ögonmissbildningar (t.ex. kolobom)
- kongenital hjärtsjukdom såsom förmaks- och kammarseptumdefekter
- missbildningar av fingrarna (t.ex. polydaktyli, syndaktyli)
- trakeoesofageala missbildningar (t.ex. esofagusatresi)
- missbildningar i nervsystemet såsom spina bifida
- missbildningar på njurarna.

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- mikroftalmi
- kongenital choroid plexus cysta
- *septum pellucidum* agenesi
- agenesi av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

#### Amning

Mykofenolsyra utsöndras i mjölk hos lakterande råttor. Det är okänt huruvida MPA utsöndras i bröstmjolk hos människa. På grund av risken för allvarliga biverkningar av mykofenolsyra hos barn som ammas är MPA kontraindicerat för ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med MPA hos människor för att utvärdera effekt på fertilitet. I en studie sågs inga effekter på fertilitet hos hanråttor och honråttor vid doser upp till 40 mg/kg respektive 20 mg/kg (se avsnitt 5.3).

#### Män

Begränsade kliniska data tyder inte på en ökad risk för missbildning eller missfall efter att fadern exponerats för mykofenolatmofetil.

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

Därför rekommenderas följande försiktighetsåtgärder: sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel under tiden den manliga patienten behandlas med mykofenolatmofetil och i minst 90 dagar efter att mykofenolatmofetil avslutats. Kvalificerad

hälso- och sjukvårdspersonal ska informera fertila manliga patienter om de potentiella riskerna med att avla barn, samt diskutera dessa risker tillsammans med sådana patienter.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Verkningsmekanismen och den farmakodynamiska profilen samt rapporterade biverkningar visar att sådan effekt är osannolik.

#### 4.8 Biverkningar

Följande önskade effekter omfattar biverkningar som rapporterats i kliniska studier:

##### Maligniteter

Patienter, som får kombinationsbehandling med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolsyra, har ökad risk att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt på huden (se avsnitt 4.4). Lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 2 nytransplanterade patienter (0,9 %) och hos 2 underhållsbehandlade patienter (1,3 %) som fått MPA i upp till 1 år. Hudcancer (exklusive melanom) förekom hos 0,9 % av de nytransplanterade patienterna och hos 1,8 % av de underhållsbehandlade patienterna som fick MPA i upp till 1 år. Andra typer av maligniteter uppträdde hos 0,5 % av de nytransplanterade patienterna och hos 0,6 % av de underhållsbehandlade patienterna.

##### Opportunistiska infektioner

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter. Risken ökar med den totala immunsuppressiva belastningen (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektionerna hos njurtransplanterade patienter, som fått MPA tillsammans med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade kliniska studier hos nytransplanterade patienter som följts i 1 år, var cytomegalovirus (CMV), candidainfektion och herpes simplex. CMV-infektion (serologi, viremi eller sjukdom) rapporterades hos 21,6 % av nytransplanterade respektive 1,9 % av underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter.

##### Äldre

Äldre patienter har generellt sett en ökad risk för biverkningar på grund av immunsuppression.

##### Andra biverkningar

Tabell 1 nedan omfattar biverkningar som möjligen eller sannolikt är relaterade till mykofenolsyra och som rapporterats i de kontrollerade kliniska studierna på njurtransplanterade patienter som fick MPA i dosen 1 440 mg per dygn under 12 månader tillsammans med ciklosporinmikroemulsion och kortikosteroider. Tabellen följer MedDRA-databasen om klassificering av organsystem.

Biverkningarna är listade enligt följande kategorier:

Mycket vanliga	(≥1/10)
Vanliga	(≥1/100, <1/10)
Mindre vanliga	(≥1/1 000, <1/100)
Sällsynta	(≥1/10 000, <1/1 000)
Mycket sällsynta	(<1/10 000)

**Tabell 1**

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mycket vanliga:	Virusinfektioner, bakterieinfektioner, svampinfektioner.
Vanliga:	Övre luftvägsinfektioner, lunginflammation.
Mindre vanliga:	Sårinfektion, sepsis*, osteomyelit*.
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	



Mindre vanliga:	Hudpapillom*, basalcancers*, Kaposi sarkom*, lymfoproliferativ sjukdom, skivepitelcancer*.
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Mycket vanliga:	Leukopeni.
Vanliga:	Anemi, trombocytopeni.
Mindre vanliga:	Lymfopeni*, neutropeni*, lymfadenopati*.
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Mycket vanliga:	Hypokalcemi, hypokalemi, hyperurikemi.
Vanliga:	Hyperkalemi, hypomagnesemi.
Mindre vanliga:	Anorexi, hyperlipidemi, diabetes (mellitus)*, hyperkolesterolemi*, hypofosfatemi.
<b>Psykiska störningar</b>	
Mycket vanliga:	Ångest.
Mindre vanliga:	Abnorma drömmar*, vanföreställd perception*, sömnlöshet*.
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga:	Yrsel, huvudvärk.
Mindre vanliga:	Tremor.
<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga:	Konjunktivit*, dimsyn*.
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga:	Takykardi, ventrikulära extrasystolier.
<b>Blodkärl</b>	
Mycket vanliga:	Hypertoni.
Vanliga:	Hypotoni.
Mindre vanliga:	Lymfocele*.
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Vanliga:	Hosta, dyspné.
Mindre vanliga:	Interstitiell lungsjukdom, lungstas*, väsande andning*, lungödem*.
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga:	Diarré.
Vanliga:	Uppspänd buk, buksmärta, förstoppning, dyspepsi, flatulens, gastrit, illamående, kräkningar.
Mindre vanliga:	Ömhet i buken, gastrointestinal blödning, rapning, dålig andedräkt*, ileus*, munsår*, esofagit*, subileus*, missfärgning av tunga*, muntorrhet*, gastroesofagal reflux*, gingivahyperplasi*, pankreatit, obstruktion i ductus parotideus*, peptiskt sår*, peritonit*.
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga:	Onormala leverfunktionsvärden.
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Vanliga:	Akne, klåda.
Mindre vanliga:	Alopeci.
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	
Mycket vanliga:	Artralgi.
Vanliga:	Myalgi.
Mindre vanliga:	Artrit*, ryggsmärta*, muskelkramper.
<b>Njuror och urinvägar</b>	
Vanliga:	Förhöjt kreatininvärde.

Mindre vanliga:	Hematuri*, njurtubulekros*, urinrörsförträngning.
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mindre vanliga:	Impotens*.
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga:	Asteni, trötthet, perifert ödem, pyrexii.
Mindre vanliga:	Influensaliknande sjukdom, ödem i benen*, smärta, rigor*, törst*, svaghet*, akut inflammatoriskt syndrom associerat med <i>de novo</i> -purinsynteshämmare.
<b>Skador och förgiftningar</b>	
Mindre vanliga:	Blåmärken*.

\*händelse rapporterad från endast en patient (av 372)

Anmärkning: njurtransplanterade patienter behandlades med 1 440 mg MPA dagligen i upp till ett år. Biverkningsmönstret var likartat hos både den nytransplanterade patientpopulationen och den underhållsbehandlade patientpopulationen, men frekvensen tenderade att vara lägre hos de underhållsbehandlade patienterna.

Utslag och agranulocytos har identifierats som biverkningar från erfarenhet efter att läkemedlet börjat marknadsföras.

#### **Ytterligare biverkningar som kan tillskrivas mykofenolsyraderivat som klasseffekt är följande:**

##### Infektioner och infestationer

Allvarliga, ibland livshotande infektioner, inklusive meningit, infektiös endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. Fall av BK-virus-associerad nefropati och JC-virus-associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive MPA-derivat (se avsnitt 4.4).

##### Blodet och lymfsystemet

Neutropeni, pancytopeni.

Fall av ren erythrocytaplasi (Pure Red Cell Aplasia; PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med MPA-derivat (se avsnitt 4.4).

##### Immunsystemet

Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får MPA-derivat i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel.

##### Andningsvägar, bröstkörg och mediastinum

Det har förekommit enstaka rapporter om interstitiell lungsjukdom hos patienter som behandlats med MPA-derivat i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Det har även förekommit rapporter om bronkiektasi vid kombination med andra immunsuppressiva läkemedel.

##### Graviditet, puerperium och perinatalperiod

Fall av spontanabort har rapporterats hos patienter som exponerats för MPA-derivat, framför allt under första trimestern, se avsnitt 4.6.

##### Medfödda och/eller genetiska störningar

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

##### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Akut inflammatoriskt syndrom associerat med *de novo*-purinsynteshämmare har beskrivits av erfarenheter efter att produkten introducerades på marknaden som en paradoxal proinflammatorisk reaktion associerad till behandling med mykofenolatmofetil och mykofenolsyra som karakteriseras av feber, artralgi, artrit, muskelsmärta och förhöjda inflammatoriska markörer. Fallrapporter i litteraturen visade en snabb förbättring efter att läkemedlet sattes ut.

#### Undersökningar

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Avsiktlig och oavsiktlig överdosering med MPA har rapporterats, men alla patienter har inte fått relaterade biverkningar.

I de fall av överdosering där biverkningar rapporterats omfattas händelserna av den kända säkerhetsprofilen för klassen (huvudsakligen bloddyskrasi, sepsis...) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Dialys kan användas för att avlägsna den inaktiva metaboliten MPAG men förväntas inte avlägsna kliniskt signifikanta mängder av mykofenolsyra, den aktiva beståndsdel. Detta beror i hög grad på mykofenolsyras mycket höga plasmaproteinbindning, 97 %. Genom att ingripa i det enterohepatiska kretsloppet av mykofenolsyra kan gallsyrabindande resiner, som t ex kolestyramin, reducera den systemiska exponeringen för mykofenolsyra.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Mykofenolsyra är en potent, selektiv, icke-kompetitiv och reversibel hämmare av inosinmonofosfathydrogenas och hämmar därför nysyntesen av guanosinnukleotid utan att införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är starkt beroende av den primära syntesvägen för puriner, har mykofenolsyra en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Absorptionen av mykofenolatnatrium efter oral administrering är betydande. På grund av tablettens magsaftresistent dragering var tiden till maximal mykofenolsyrakoncentration ( $T_{max}$ ) 1,5–2 timmar. Cirka 10 % av alla farmakokinetikprofiler uppmätta på morgonen visade ett fördröjt  $T_{max}$ , ibland upp till flera timmar, utan någon förväntad påverkan på dygnsexponeringen av mykofenolsyra.

Hos stabila njurtransplanterade patienter, som hade ciklosporinbaserad immunsuppression, var den gastrointestinala absorptionen av mykofenolsyra 93 % och absolut biotillgänglighet 72 %. MPA:s farmakokinetik är proportionell mot dosen och linjär över det studerade dosintervallet 180 mg till 2 160 mg.

Den systemiska exponeringen (AUC) för MPA, som är den farmakokinetiska parameter som är främst relaterad till effekt, påverkades inte vid intag av 720 mg MPA tillsammans med en fettrik måltid (55 g fett, 1 000 kalorier) i jämförelse med intag under fastande betingelser. Däremot konstaterades en 33-procentig reduktion av den maximala koncentrationen av mykofenolsyra ( $C_{max}$ ). Dessutom, hade  $T_{lag}$  och  $T_{max}$  i genomsnitt 3–5 timmars fördröjning och flera patienter hade ett  $T_{max} > 15$  timmar. Födoeffekter på MPA kan leda till att absorptionen överlappar mellan dosintervallen. Denna effekt har inte visats ha klinisk signifikans.

### Distribution

Distributionsvolymen för mykofenolsyra vid steady state är 50 liter. Både mykofenolsyra och mykofenolsyraglukuronid har hög proteinbindningsgrad (97 % respektive 82 %). Den fria mykofenolsyrakoncentrationen kan öka då proteinbindningsställena minskar (uremi, leversvikt, hypoalbuminemi, samtidig användning av läkemedel med hög proteinbindningsgrad). Risken för oönskade effekter av mykofenolsyra kan öka under dessa förhållanden.

### Metabolism

Mykofenolsyra metaboliseras huvudsakligen av glukuronyltransferas och bildar mykofenolsyras fenol(syra)glukuronid, mykofenolsyraglukuronid (MPAG). MPAG som är den huvudsakliga metaboliten av mykofenolsyra visar ingen biologisk aktivitet. Hos stabila njurtransplanterade patienter, immunsupprimerade med ciklosporin, omvandlas cirka 28 % av den orala MPA-dosen till mykofenolsyraglukuronid genom presystemisk metabolism. MPAG har en längre halveringstid än mykofenolsyra, cirka 16 timmar och dess clearance är 0,45 l/timme.

### Eliminering

Halveringstiden för mykofenolsyra är ungefär 12 timmar och clearance är 8,6 l/timme. Endast försumbar mängd av mykofenolsyra återfinns i urinen (<1,0 %). Den största delen av mykofenolsyra utsöndras i urinen som mykofenolsyraglukuronid. Den mykofenolsyraglukuronid som utsöndras via gallan kan undergå dekonjugering av tarmfloran. Den mykofenolsyra som bildas vid dekonjugeringen kan sedan återabsorberas. Cirka 6–8 timmar efter dosering av MPA kan en andra koncentrationstopp av mykofenolsyra uppmätas, vilken överensstämmer med återabsorptionen av dekonjugerad mykofenolsyra. Det finns en stor variabilitet i dalvärden ( $C_{trough}$ ) för alla mykofenolsyrapreparat, och höga dalvärden ( $C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$ ) har observerats på morgonen hos cirka 2 % av patienter som behandlas med MPA. I studier har man emellertid sett att AUC vid steady state (0–12 timmar), d.v.s. den totala systemiska exponeringen, uppvisar en lägre variabilitet än  $C_{trough}$ .

### Farmakokinetik hos njurtransplanterade patienter, immunsupprimerade med ciklosporin

I tabell 2 visas medelvärden av de farmakokinetiska parametrarna för mykofenolsyra efter administrering av mykofenolatnatrium. I perioden strax efter transplantationen var mykofenolsyras AUC och  $C_{max}$  i genomsnitt halverade jämfört med de värden som erhöles sex månader efter transplantationen.

**Tabell 2 Medelvärde och (SD) av de farmakokinetiska parametrarna för mykofenolsyra efter oral tillförsel av mykofenolatnatrium till njurtransplanterade patienter, immunsupprimerade med ciklosporin**

Vuxna Kronisk behandling, flera doser 720 mg 2 gånger dagligen <b>(Studie ERLB 301)</b> n = 48	Dos	T <sub>max</sub> * (timmar)	C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	AUC <sub>0-12</sub> (mikrog • timmar/ml)
14 dagar efter transplantationen	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 månader efter transplantationen	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 månader efter transplantationen	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Vuxna Kronisk behandling, flera doser 720 mg 2 gånger dagligen 18 månader efter transplantationen <b>(Studie ERLB 302)</b> n = 18	Dos	T <sub>max</sub> * (timmar)	C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	AUC <sub>0-12</sub> (mikrog • timmar/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Barn 450 mg/m <sup>2</sup> en dos <b>(Studie ERL 0106)</b> n = 16	Dos	T <sub>max</sub> * (timmar)	C <sub>max</sub> (mikrog/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (mikrog • timmar/ml)
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* medianvärden

#### Nedsatt njurfunktion

Mykofenolsyras farmakokinetik tycks vara oförändrad i hela intervallet från normal njurfunktion till avsaknad av njurfunktion. Däremot ökade exponeringen av mykofenolsyraglukuronid med avtagande njurfunktion. Mykofenolsyraglukuronidexponeringen var ungefär 8 gånger högre vid anuri. Clearance av både mykofenolsyra och mykofenolsyraglukuronid påverkades inte av hemodialys. En signifikant ökning av fri mykofenolsyra kan också förekomma vid njursvikt. Detta kan bero på minskad plasmaproteinbindning av mykofenolsyra vid hög koncentration av urinämne i blodet.

#### Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros var glukuronideringen i levern av mykofenolsyra relativt opåverkad av parenkymal leversjukdom. Effekten av leversjukdom på denna process beror dock sannolikt på den specifika sjukdomen. Leversjukdom med övervägande biliär skada, som primär biliär cirros, kan ge en annan effekt.

#### Barn och ungdomar

Det finns endast begränsade data från användning av MPA till barn och ungdomar.

I tabell 2 ovan visas medelvärde (SD) av de farmakokinetiska parametrarna av mykofenolsyra hos stabila njurtransplanterade barn (ålder 5–16 år) som erhållit ciklosporinbaserad immunsuppression. Genomsnittligt AUC för mykofenolsyra vid dosen 450 mg/m<sup>2</sup> var lika med den som uppmättes hos vuxna som fått 720 mg MPA. Genomsnittlig skenbar clearance för mykofenolsyra var ungefär 6,7 l/timme/m<sup>2</sup>.

#### Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken av MPA föreligger mellan olika kön.

## Äldre

Farmakokinetiken hos äldre har inte formellt studerats. Exponeringen för mykofenolsyra tycks inte variera med åldern i någon kliniskt signifikant grad.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

De hematopoetiska och lymfoida systemen var de organ som primärt påverkades i de toxikologiska studierna med upprepad dosering av mykofenolatnatrium hos råttor och möss. Aplastisk, regenerativ anemi identifierades som den dosbegränsande toxiciteten hos gnagare som exponerats för mykofenolsyra.

Utvärdering av myelogram visade på en markant minskning av erytroida celler (polykromatiska erytroblastor och normoblastor) och en dosberoende förstoring av mjälten samt ökad extramedullär hematopoies. Dessa effekter visade sig vid en systemisk exponeringsnivå som motsvarade eller var mindre än exponeringen vid klinisk användning vid den rekommenderade MPA-dosen på 1,44 g/dag hos njurtransplanterade patienter.

Gastrointestinala effekter observerades hos hund vid en systemisk exponering likvärdig eller lägre än den kliniska exponeringen vid rekommenderade doser.

Den prekliniska toxicitetsprofilen hos mykofenolsyra (som natriumsalt) tycks stämma överens med de biverkningar som observerats i kliniska studier hos människa, vilka därför ger säkerhetsdata som är mer relevanta för patientpopulationen (se avsnitt 4.8).

Tre genotoxicitetstester (*in vitro* muslymfom-test, mikrokärntest i V79 kinesisk hamsterceller och *in vivo* mikrokärntest på musbenmärg) visade att mykofenolatsyra kan orsaka kromosomavvikelser (aberrationer). Dessa effekter kan ha sitt ursprung i den farmakodynamiska verkningsmekanismen; hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. I andra *in vitro*-tester för att upptäcka genmutationer påvisades inte någon genotoxisk aktivitet.

Mykofenolsyra (som natriumsalt) var inte tumörframkallande hos råttor och möss. Den högsta dosen som testades i karcinogenicitetsstudier på djur gav en systemisk exponering som var cirka 0,6–5 gånger den systemiska exponering (AUC eller  $C_{max}$ ) som observerats hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad klinisk dos på 1,44 g/dygn.

Mykofenolsyra (som natriumsalt) hade inte effekt på fertilitet hos hanråttor eller honråttor upp till de dosnivåer vid vilka man observerade generell toxicitet och embryotoxicitet.

I en teratologistudie utförd med mykofenolsyra (som natriumsalt) på råttor observerades missbildningar hos avkomman, inklusive anoftalmi, exencefali och umbilikalbräck vid en så låg dos som 1 mg/kg. Den systemiska exponeringen vid denna dos motsvarar 0,05 gånger klinisk exponering vid MPA-dosen 1,44 g/dag (se avsnitt 4.6).

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor orsakade mykofenolsyra (som natriumsalt) förseningar i utvecklingen (onormal pupillreflex hos honor och förhudsseparation hos hanar) vid den högsta dosen 3 mg/kg. Denna dos inducerade också missbildningar. Mykofenolsyra (som natriumsalt) visade fototoxisk potential i ett *in vitro* 3T3 NRU fototoxicitetstest.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Povidon K 30 (E1201)

Talk (E553b)

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid (E551)  
Magnesiumstearat (E470b)

#### Tablettdragering

Myastad 180 mg enterotabletter:  
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)  
Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Trietylcitrat (E1505)  
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid (E551)  
Natriumvätekarbonat (E500)  
Gul järnoxid (E172)  
Indigokarmin aluminiumlack (E132)  
Natriumlaurylsulfat (E487)

Myastad 360 mg enterotabletter:  
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)  
Talk (E553b)  
Titandioxid (E171)  
Trietylcitrat (E1505)  
Kolloidal, vattenfri kiseldioxid (E551)  
Natriumvätekarbonat (E500)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Natriumlaurylsulfat (E487)

#### Trycksvärta

Shellack, glasyr, delvis esterifierad (E904)  
Svart järnoxid (E172)  
Propylenglykol (E1520)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletterna är förpackade i aluminium/aluminiumblistertförpackningar. Förpackningsstorlekarna är: 50, 100, 120 och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Tabletterna ska inte krossas eftersom enterohöljet då förstörs (se avsnitt 4.2).

Mykofenolatsyra har visats vara teratogen (se avsnitt 4.6). I de fall när det är nödvändigt att krossa tablett, undvik inandning av pulvret eller direktkontakt med pulvret på hud och slemhinnor.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stradastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

180 mg: 32076  
360 mg: 32077

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 27.11.2015

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.7.2022