

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myocrisin 40 mg/ml injektioneste, liuos

Myocrisin 100 mg/ml injektioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natriumaurotiomalaatti 40 mg/ml tai 100 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, kellertävä liuos

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aktiivissa tulehdusvaiheessa oleva nivelreuma, nivelreuman aktivoitumisen estäminen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Ensin koeannokset 10, 20, 30 ja 50 mg lihakseen viikon välein. Jos ei haittavaikutuksia, jatketaan 50 mg lihakseen kerran viikossa, kunnes saavutetaan kokonaisannos 13 mg/kg eli noin 700–1 000 mg, mikä merkitsee noin 16–22 ruisketta. Tämän kyllästyshoidon jälkeen jatketaan ylläpitohoitona 50 mg kerran kuussa. Jos sen arvioidaan tehoavan, jatketaan ylläpitoannoksella niin kauan kuin aktiiveja synoviitteja esiintyy ja sen jälkeenkin vielä noin vuoden ajan. On huomioitava, että nivelreuman uudelleen aktivoituminen tapahtuu usein noin puoli vuotta kultahoidon lopettamisen jälkeen. Jos sairaus ylläpitohoidon aikana aktivoituu, voidaan annostelua välillä tihentää.

#### *Pediatriset potilaat*

Lasten annostus suhteessa painoon siten, että "vakioannos" on 1 mg painokiloa kohti pyöristettynä lähimpään 5 tai 10 mg:aan.

#### Antotapa

Myocrisin-injektio on annettava syväälle lihakseen. Potilas on pidettävä tarkkailussa lääkkeen annon jälkeen 30 minuutin ajan.

*Huom.* Väriltään tummuneita (vaalean keltaisesta poikkeavia) liuoksia ei pidä käyttää.

### 4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- aiemmin ilmennyt vaikea kultakomplikaatio
- vaikea anemia
- granulositytopenia

- trombosytopenia
- vaikea munuaissairaus
- vaikea maksasairaus
- raskaus (ks. kohta 4.6)
- aiemmin ilmennyt veridyskrasia
- aiemmin ilmennyt kesivä ihottuma
- aiemmin ilmennyt systeeminen lupus erythematosus.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden kultaa sisältävien valmisteiden tavoin Myocrisin-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu anafylaktisia vaikutuksia muistuttavia reaktioita (ks. kohta 4.8). Näitä reaktioita saattaa esiintyä minkä tahansa hoitokuurin yhteydessä 10 minuutin kuluessa lääkkeen antamisesta (ks. kohta 4.2). Jos anafylaksiaa muistuttavia vaikutuksia havaitaan, on Myocrisin-hoito keskeytettävä.

- Ennen kultahoidon aloittamista tutkitaan lasko, täydellinen verenkuva, trombosyytit, keskivirtsan sedimentti, virtsan valkuainen, S-ASAT sekä S-Krea.
- Ennen jokaista kultainjektiota kysytään potilaalta, onko hänellä kutisevaa ihottumaa ja onko alkanut tulla suuria mustelmia, sekä tutkitaan virtsan valkuainen. Albuminuria, kutina tai ihottuma tai eosinofilia ovat merkkejä toksisuuden kehittymisestä (ks. kohta 4.8). Myocrisin-hoito on keskeytettävä 1–2 viikoksi, kunnes oireet ovat hävinneet, jolloin se voidaan aloittaa uudelleen koeannoksella ja sen jälkeen pidemmin antovälein annettavilla kultainjektioilla.
- Viiden ensimmäisen injektion aikana tutkitaan veren leukosyytit, eosinofiilit ja trombosyytit sekä virtsan punasolut ennen jokaista injektiota.
- Kuudennesta injektioista eteenpäin lasko, pieni verenkuva, trombosyytit ja eosinofiilit sekä virtsan punasolut tutkitaan ennen joka kolmatta kultainjektiota.
- S-ASAT tutkitaan puolivuositain.

Kurkkukipu, kielitulehdus, suun haavaumat ja/tai mustelma- tai verenvuototaipumus vaativat välitöntä verenkuvan määrittämistä ja tarvittaessa asianmukaista agranulosytoosin, aplastisen anemian ja/tai trombosytopenian hoitoa (ks. kohta 4.8). Myocrisin-valmistetta saavia potilaita on kehoitettava ilmoittamaan heti, jos heillä ilmenee kutinaa, metallinmakua suussa, kurkkukipua tai kielen kipua, suutulehdusta, suun haavaumia tai mustelmataipumusta, purppuraa, nenäverenvuotoa, ienverenvuotoa, menorragiaa tai ripulia (ks. kohta 4.8).

Myocrisin-valmistetta on käytettävä erityisen varoen:

- potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt enterokoliittia tai keuhkofibroosia. Vuosittaista röntgentutkimusta suositellaan, ja selittämättömään hengästyneisyyteen ja kuivaan yskään on kiinnitettävä erityistä huomiota.
- potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt nokkosihottumaa
- potilaille, joilla on aiemmin ilmennyt ihottumaa
- iäkkäille potilaille.

Samanaikaisen fenyylibutatsonin tai oksifenbutatsonin käytön yhteydessä on noudatettava erityistä varovaisuutta.

Ennen hoidon aloittamista ja uudelleen ennen jokaista injektiota tutkitaan virtsan valkuainen, iho ihottuman varalta ja täydellinen verenkuva, mukaan lukien numeerinen trombosyyttien määrä (ei arvio), sekä laaditaan lukemista kuvaajat.

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

Samanaikainen kultahoito saattaa pahentaa asetyylisalisyylihapon aiheuttamaa maksan toimintahäiriötä. Samanaikaisen fenyylibutatsonin tai oksifenbutatsonin käytön yhteydessä on noudatettava erityistä varovaisuutta. Kultasuoloja ei pidä käyttää samanaikaisesti penisillamiinin

kanssa. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka saavat samanaikaisesti Myocrisin-valmistetta ja angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjiä, sillä tällaisilla potilailla on suurentunut vaikeiden anafylaktoidisien reaktioiden riski.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Myocrisin-valmisteen turvallisuutta sikiölle ja vastasyntyneelle ei ole varmistettu. Myocrisin-valmistetta saavia naispotilaita on neuvottava välttämään raskaaksituloa. Myocrisin-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

Myocrisin-hoidon aikana ei pidä imettää, koska Myocrisin erittyy rintamaitoon.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Myocrisin-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Myocrisin-valmisteen haittavaikutuksia esiintyy noin 25–40 % potilaista. Yli puolet näistä koskee ihoa tai limakalvoja.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
<b>Veri ja imukudos</b>	Trombosytopenia; Eosinofilia; Leukopenia		Aplastinen anemia; Agranulosytoosi; Pansytopenia	Neutropenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Anafylaktiset/ anafylaktoidiset reaktiot injektion jälkeen; Sokki			
<b>Hermosto</b>			Perifeerinen neuropatia; Guillain-Barrén oireyhtymä; Enkefalopatia	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Keuhkofibroosi (kultakeuhko); Pneumonia	
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Metallin maku suussa; Suutulehdus	Enterokoliitti		Pahoinvointi
<b>Maksa ja sappi</b>			Hepatotoksisuus, johon liittyy kolestaattista ikterusta, on komplikaatio, joka saattaa ilmetä hoidon varhaisessa vaiheessa. Se	

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Tunte maton</b>
			häviää, kun Myocrisin-hoito lopetetaan.	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Ihottuma, (gold rash); Kutina		Alopesia; Dermatiitti	Kuumotus; Vaikeat ihoreaktiot, kuten kesivä ihottuma tai rakkulainen ihottuma
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Albuminuria; Hematuria	Glomerulonefriitti; Nefrootinen oireyhtymä		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>				Verenkierron kollapsi; Vasovagaalinen synkope; Synkope Tajunnan menettäminen; Huimaus; Tajunnan muutos; Tajunnan tason lasku; Vasomotoriset (nitritoidiset) reaktiot
<b>Vammat ja myrkytykset</b>				Palautumatonta ihon pigmentaatiota voi ilmetä auringonvalolle altistuneilla alueilla pitkäaikaisen Myocrisin-hoidon jälkeen.

Munuaisärsytyksen oireena on proteinuria, joskus hematuria - useimmiten hyvänlaatuinen. Jos virtsaan ilmaantuu vähän valkuaista, ei hoitoa pidä kokonaan lopettaa. Odotetaan, kunnes reaktio on mennyt ohi. Sen jälkeen hoitoa jatketaan, tarvittaessa välillä annostelua vähentäen. Jos valkuaista ilmaantuu runsaasti, hoito on lopetettava. Eosinofilia edeltää tavallisesti ihottumaa. Jos eosinofiilien määrä nousee, mutta pysyy alle 10 % (0,1 part os), hoitoa jatketaan kontrollitutkimuksia lisäten, tarvittaessa annostelua pienentäen tai harventaen. Leukopenian, granulosytopenian tai trombositopenian ilmaantuessa hoito on heti lopetettava. Tarvittaessa sairaalahoito.

Ihottumaan liittyy miltei aina kutina, jota tavallisesti esiintyy jo ennen ihottuman puhkeamista. Kutinasta on hyvä kysellä potilaalta hoidon aikana. Ihottuman ilmenemismuodot voivat vaihdella suuresti.

Limakalvoreaktioita kuten stomatiittia, vatsakipuja ja ripulia saattaa esiintyä. Jos vatsan ärsytysoireet ovat lieviä, hoitoa voidaan varovasti jatkaa. Muuten ja etenkin stomatiitin ilmaantuessa hoito on

keskeytettävä. Stomatiittiin liittyy usein metallinmaku suussa.

Toksisen hepatiitin tai keuhkofibroosin (kultakeuhko) esiintyessä hoito on keskeytettävä.

Vasomotoriset häiriöt, kuten huimaus, ohimenevä näön hämärtyminen ja ihon punoitus ovat vaarattomia: Hoitoa voidaan tavallisesti jatkaa annostelua välillä pienentäen.

Nivelten kipeytymistä voi esiintyä hoidon alkuvaiheessa. Se menee yleensä itsestään ohi ja kulta-lääkitystä voidaan jatkaa. Hyvin harvoin se on niin voimakasta, että hoito on keskeytettävä.

Anafylaktisen sokin mahdollisuus on huomioitava käytettäessä Myocrisin-lääkitystä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, jotka saavat samanaikaisesti natriumaurotiomalaattia ja ACE:n estäjiä, sillä näillä potilailla riski saada vasovagaalisia reaktioita on lisääntynyt.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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**

Yliannostuksen oireita ovat pahoinvointi, päänsärky, takyarytmiat, palpitaatiot, trombosytopenia sekä maksa- ja munuaisoireet.

Yliannostustapauksessa on aloitettava oireenmukainen hoito. Merkittävät ihomuutokset ja vaikeasteiset poikkeavuudet veriarvoissa vaativat sairaalahoitoa. Yliannostustapauksissa voidaan käyttää kullan kelatointiin vastalääkettä, kuten dimerkaprolia tai penisillamiinia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kultavalmisteet, ATC-koodi: M01CB01

Natriumaurotiomalaatin täsmällistä vaikutusmekanismia ei vielä tunneta. Kultahoitoon on osoitettu liittyvän laskon ja C-reaktiivisen proteiinin laskua, seerumin histidiinin nousua ja sulfhydryylipitoisuuksien nousua ja seerumin immunoglobuliinien, reumatekijätitterien ja Clq-sitomisaktiiviteetin nousua.

Lukuisia kokeellisia havaintoja on kirjattu, kuten fysikokemiallisia kollageenimuutoksia ja vaikutusta komplementtiaktivaatioon, gammaglobuliiniaggregaatioon, prostaglandiini biosynteesiin, katepsiinin estoon ja superoksidiradikaalituotantoon aktivoituneiden polymorfonukleaaristen leukosyyttien vaikutuksesta.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Natriumaurotiomalaatti imeytyy helposti lihakseen annettavasta injektioista ja sitoutuu plasman proteiineihin. Viikkoannoksella 50 mg seerumin kullan vakaan tilan pitoisuus on noin 3–5 mikrog/ml. Se jakautuu laajalti ja kertyy elimistöön. Pitoisuudet nivelnesteessä ovat samat tai hiukan pienemmät kuin plasmassa. Natriumaurotiomalaatti erittyy lähinnä virtsaan ja vähäisemmässä määrin ulosteeseen. Kullan puhdistuman puoliintumisaika seerumissa on noin 5–6 päivää, mutta hoitojakson jälkeen kultaa voi esiintyä virtsassa jopa yli vuoden, koska sitä on elimistön syvissä aitoissa.

Kultaa on todettu sikiössä kun natriumaurotiomalaattia on annettu äidille. Kultaa on todettu rintaruokinnalla olevassa lapsessa kun äiti on saanut natriumaurotiomalaattia.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei erityistä tietoa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Fenyyli-merkuri-nitraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto-aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Pidä lasiampulli ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

1 x 0,5 ml, lasiampulli.

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

Väritään muuttuneita liuoksia ei pidä käyttää. Ei muita erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Oy  
Revontulenkkuja 1  
02100 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

40 mg/ml: 10866

100 mg/ml: 10867

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.12.1992

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.12.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.6.2018