

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Axympa 180 mg enterotabletti

Axympa 360 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Axympa 180 mg enterotabletti

Yksi enterotabletti sisältää mykofenolaattinatriumia vastaten 180 mg mykofenolihappoa.

Apuaine: Yksi tabletti sisältää 13,9 mg (0,61 mmol) natriumia.

Axympa 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.

Axympa 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

Axympa 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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Suosittu 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 Axympa-hoito tulee aloittaa 72 tunnin kuluessa siirtoleikkauksesta.

Lapset ja nuoretMPA: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

Axympa 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; huuhtelee silmät pelkällä vedellä. Tämä johtuu mykofenolaattihapon teratogeenisistä vaikutuksista.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

Potilailla, joita on hoidettu MPA yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa, on raportoitu hypogammaglobulinemiaa ja siihen liittyviä toistuvia infektioita. Osassa tapauksista seerumin IgG-tasot ovat palanneet normaaliksi, kun mykofenolihapon johdannainen on vaihdettu toiseen immunosuppressanttiin. Potilaiden, joille kehitty 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 interstitiellin 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 punasoluaplasiaasta (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 verenkuva 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 harkitsemattomasti 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.

Enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavien lääkkeiden, kuten esimerkiksi kolestyramiinin tai aktiivihillen 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-guaaniinifosforibosyyliitransferaasin (HGPRT) puutos, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

MPA-hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin raskaudesta 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 ehkäisyntarpeen 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 Axympa-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättäminen. 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 ehkäisyyn 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.

Axympa 180 mg enterotabletit

Jokainen Axympa 180 mg enterotabletti sisältää 0,61 mmol (13,9 mg) natriumia.

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Axympa 360 mg enterotabletit

Axympa 360 mg enterotabletti sisältää 1,21 mmol (27,9 mg) natriumia.

Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

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 potilaille, 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 antasiditeja 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:

Axympan 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 mykofenolaattimofetiilinja 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 lääkeaineita tai hoitoja, jotka voivat sitoa sappihappoja, esimerkiksi sappihappoja poistavia lääkeaineita 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 -annostus tulee arvioida uudelleen riippuen immunosuppressiivisesta hoito-ohjelmasta.

Takrolimuusi:

Eräissä vaihtovuoroisissa 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 Axympha-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. 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 synnyttäisten epämuodostumien riskistä ja heille on annettava raskaudenehkäisyä ja perhesuunnittelua koskevaa neuvontaa.

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen Axympha-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 potilaalle. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen 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 pellucidumin* synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Mykofenoli happo erittyy imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö MPA ihmisen rintamaitoon. Koska mykofenoli happo 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 naaraila 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	($\geq 1/10$)
Yleiset	($\geq 1/100$ ja $<1/10$)
Melko harvinaiset	($\geq 1/1\ 000$ ja $<1/100$)
Harvinaiset	($\geq 1/10\ 000$ 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*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Melko harvinaiset:	Ihon papilloomat*, tyvisolu karsinoma*, Kaposin sarkooma*, lymfoproliferatiiviset häiriöt, okasolusyöpä*
Veri ja imukudos	
Hyvin yleiset:	Leukopenia
Yleiset:	Anemia, trombosytopenia
Melko harvinaiset:	Lymfopenia*, neutropenia*, lymfadenopatia*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleiset:	Hypokalsemia, hypokalemia, hyperurikemia
Yleiset:	Hyperkalemia, hypomagnesemia
Melko harvinaiset:	Anorexia, hyperlipidemia, diabetes*, hyperkolesterolemia*, hypofosfatemia
Psykkiset häiriöt	
Hyvin yleiset:	Ahdistuneisuus
Melko harvinaiset:	Epänormaalit unet*, harhaluuloiset havainnot*, unettomuus*
Hermosto	
Yleiset:	Huimaus, päänsärky
Melko harvinaiset:	Vapina
Silmät	
Melko harvinaiset:	Sidekalvontulehdus*, sumentunut näkö*
Sydän	
Melko harvinaiset:	Takykardia, kammiolisälyönnit
Verisuonisto	
Hyvin yleiset:	Hypertensio
Yleiset:	Hypotensio
Melko harvinaiset:	Lymfoseele*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleiset:	Yskä, hengenahdistus
Melko harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkokongestio*, vinkuna*, keuhkoedeema*
Ruoansulatuselimistö	
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*, mahahaava*, vatsakalvontulehdus*
Maksa ja sappi	
Yleiset:	Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleiset:	Akne, kutina
Melko harvinaiset:	Hiustenlähtö
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleiset:	Nivelkivut
Yleiset:	Lihaskivut
Melko harvinaiset:	Niveltulehdus*, selkäkipu*, lihaskrampit
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleiset:	Veren kreatiniinitasojen nousu
Melko harvinaiset:	Hematuria*, munuaistiehyiden nekroosi*, virtsaputken kurouma
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinaiset:	Impotenssi*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleiset:	Voimattomuus, väsymys, perifeerinen turvotus, kuume
Melko harvinaiset:	Influenssan kaltainen sairaus, alaraajojen turvotus*, kipu, jäykkyys*, jano*, heikkous*
Vammat ja myrkytykset	
Melko harvinaiset:	Ruhjevamma*

*haittataapahuma 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-johdannaista yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa. Bronkiektasiaa on myös raportoitu yhdistelmähoidossa muiden immunosuppressanttien kanssa.

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

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

Synnynnäiset häiriöt

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

Tutkimukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 voidaankin 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 enteroheptaattiseen 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 Farmakokinetiikka

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} (huippupitoisuus aika) viivästynyt, joskus jopa useita tunteja, ilman että tämän odotettaisiin vaikuttavan mykofenolihapon vuorokausialitukseen.

Stabiileilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat immunosuppressiohoitoa siklosporiinilla, mykofenolihapon imeytyminen maha-suolikanavasta oli 93 % ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 72 %. MPA:n farmakokinetiikka 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 mykofenolihappoaltitukseen (AUC), joka on tärkein tehokkuuteen liittyvät 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 proteiiniinsitoutumiskohtat 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 mitattomia määriä mykofenolihappoa (<1,0 %), suurin osa mykofenolihaposta eliminoituu virtsaan mykofenolihappoglukuronidina. Sappeen 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 (C₀ > 10 µg/ml) on todettu noin 2 %:lla MPA:lla hoidetuista potilaista. Kuitenkin, yleisesti tutkimuksissa kokonaisaltituksesta kertova vakaan tilan AUC-arvo (0–12h) oli vähemmän vaihteleva kuin vastaava jäännöspitoisuus.

Farmakokinetiikka 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 (Tutkimus ERLB 301) n=48	Annos	T* max (h)	C_{max} (mikrog/ml)	AUC₀₋₁₂ (mikrog • h/ml)
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 (Tutkimus ERLB 302) n = 18	Annos	T_{max} *	C_{max} (mikrog/ml)	AUC₀₋₁₂ (mikrog • h/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Lapset kerta-annos 450 mg/m ² (Tutkimus ERL 0106) n = 16	Annos	T_{max} *	C_{max} (mikrog/ml)	AUC_{0-∞} (mikrog • h/ml)
	450 mg/m ²	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 parenkyymisairaus ei juurikaan vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon 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/m² mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli vastaava 720 mg MPA:ta saavilla aikuisilla mitatun kanssa. Mykofenolihapon keskimääräinen näennäinen puhdistuma oli noin 6,7 l/h/m².

Sukupuoli

MPA farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkitseviä sukupuolesta johtuvia eroja.

Vanhukset

Farmakokinetiikkaa ei ole erityisesti tutkittu vanhuksilla. Mykofenolihappoaltistus ei vaikuta vaihtelevan kliinisesti merkittävästi 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 hematopoieesin 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 lymfomakoe, 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:

Axympa 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)

Axympa 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 Kesto aika

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

180 mg: 32076
360 mg: 32077

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.1.2019