

1.3.1.1 Valmisteyhteenveto

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycophenolate Mofetil Accord 250 mg kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Vaalean sininen/persikan värinen, kokoa '1' oleva kova gelatiinikapseli, jonka päähän on painettu 'MMF' ja runkoon '250', ja joka sisältää valkoista/luonnonvalkoista jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mykofenolaattimofetiili on tarkoitettu yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa käytettynä akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on tehty allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto.

4.2 Annostus ja antotapa

Mykofenolaattimofetiilihoidon aloittaa ja ylläpito-hoidon toteuttaa elinsiirtoihin perehtynyt erikoislääkäri.

Annostus

Käyttö munuaisensiirron yhteydessä:

Aikuiset:

Mykofenolaattimofetiilin anto suun kautta tulee aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositusannos munuaisensiirtopotilaille on 1,0 g annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 2 g).

Lapset ja nuoret (2–18-vuotiaat):

Mykofenolaattimofetiilin suositusannos on 600 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta annettuna (vuorokausiannos enintään 2 g). Mykofenolaattimofetiilikapseleita tulee määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on vähintään 1,25 m². Potilaille, joiden kehon pinta-ala on 1,25–1,5 m² voidaan määrätä mykofenolaattimofetiilikapseleita annoksella 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos on 1,5 g). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m², voidaan määrätä mykofenolaattimofetiilikapseleita annoksella 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos on 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä useammin kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), saattaa annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, reaktion vaikeusaste mukaan luettuna.

Pediatriset potilaat (alle 2-vuotiaat):

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotilailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Sen perusteella ei voida antaa annossuosituksia, eikä käyttöä tälle ikäryhmälle sen vuoksi suositella.

Käyttö sydämensiirron yhteydessä:

Aikuiset:

Mykofenolaattimofetiilin anto suun kautta tulee aloittaa viiden vuorokauden kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannos sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 3 g).

Lapset ja nuoret:

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty sydämensiirto.

Käyttö maksansiirron yhteydessä:

Aikuiset:

Laskimoon annettavaa mykofenolaattimofetiiliä tulee antaa neljänä ensimmäisenä vuorokautena maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava mykofenolaattimofetiili aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannos maksansiirtopotilaille on 1,5 g suun kautta annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 3 g).

Pediatriset potilaat:

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty maksansiirto.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat):

Suositusannos iäkkäille potilaille on 1 g annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa:

Vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (glomerulusfiltraatio $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) elinsiirtopotilailla tulee välttää yli 1 g:n annoksia annosteltuna kaksi kertaa vuorokaudessa, lukuun ottamatta ajanjaksoa heti leikkauksen jälkeen. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan munuaissiirteiden toiminta käynnistyy leikkauksen jälkeen viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

Käyttö vaikeassa maksan vajaatoiminnassa:

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vaikea maksan parenkyymisairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa maksan parenkyymisairautta.

Hoito hylkimisjakson aikana:

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiiliin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirteiden hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen. Annosta ei tarvitse pienentää eikä mykofenolaattimofetiilihoitoa keskeyttää. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen sydänsiirteiden hylkimisreaktion yhteydessä. Farmakokinetiikasta maksasiirteiden hylkimisreaktion aikana ei ole tietoa.

Antotapa

Mycophenolate Mofetil Accord 250 mg kapselit otetaan suun kautta.

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

Mykofenolaattimofetiiliin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten mykofenolaattimofetiilikapseleita ei saa avata eikä murskata, jotta vältetään mykofenolaattimofetiilikapseleiden sisältämän jauheen vetäminen henkeen tai sen pääsy suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese alue huolellisesti vedellä ja saippualla; huuhtelee silmät pelkällä vedellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyksivaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Siten mykofenolaattimofetiili on vasta-aiheinen potilailla, jotka ovat yliherkkiä mykofenolaattimofetiilille tai mykofenolihapolle.

Mykofenolaattimofetiilia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilia saa käyttää raskauden aikana vain, jos sирteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilihoito on vasta-aiheista imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

Tietoja käytöstä raskauden aikana ja ehkäisyn käytön välttämättömyydestä, ks. kohta 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten (etenkin ihokasvainten) kehittymisen riski on suurentunut potilailla, jotka osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa saavat hoitoa lääkeyhdistelmillä, myös mykofenolaattimofetiilia sisältävillä lääkeyhdistelmillä (ks. kohta 4.8). Riski liittyy pikemminkin immunosuppression voimakkuuteen ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohjeena ihosyöpärisikin vähentämiseksi on auringonvalolle ja ultravioletivalolle (UV-säteilylle) altistumisen välttäminen suojaavan vaatetuksen avulla ja käyttämällä ihoa auringolta suojaavia voiteita, joissa on korkea suojakerroin.

Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien mykofenolaattimofetiili, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksenriski (ks. kohta 4.8). Näihin infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus, progressiiviseen multifokaaliseen leukoenuklofaloopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttama maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovatsaaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppressionmäärään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyyneurologisia oireita.

Hypogammaglobulinemiaa ja siihen liittyviä toistuvia infektiota on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Joissakin tapauksissa mykofenolaattimofetiilin vaihtaminen vaihtoehtoiseen immunosuppressiiviseen hoitoon palautti seerumin IgG-pitoisuuden normaalille tasolle. Mykofenolaattimofetiilihoitoa saavien

potilaiden seerumin immunoglobuliinit on määritettävä, jos esiintyy toistuvia infektoita. Jos hypogammaglobulinemia on jatkuvaa ja kliinisesti merkittävää, asianmukaisia hoitotoimia on harkittava ottaen huomioon mykofenolihapon voimakkaan solunsalpaajavaikutuksen T- ja B-lymfosyyttejä kohtaan.

Keuhkoputkien laajentumista (bronkiektasiaa) on raportoitu aikuisilla ja lapsilla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiiliä immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Joissakin tapauksissa mykofenolaattimofetiilin vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen hoitoon paransi hengitysoireita. Keuhkoputkien laajentumisen riski voi liittyä hypogammaglobulinemiaan tai suoraan keuhkovaikutukseen. Yksittäisiä interstitiaalisen keuhkosairauden ja keuhkofibroosin tapauksia on raportoitu. Jotkin näistä ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaat, joilla esiintyy pitkään jatkuneita keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta, on tarpeen tutkia.

Veri ja immuunijärjestelmä

Mykofenolaattimofetiili-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse mykofenolaattimofetiilihoitoon, muuhun samanaikaiseen lääkahoitoon, virusinfektioihin tai näiden tekijöiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvasta tulee Mykofenolaattimofetiili-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana tutkia viikoittain, toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana kaksi kertaa kuukaudessa sekä sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen vuoden ajan. Jos neutropenia kehittyy (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle $1,3 \times 10^3$ /mikrol), saattaa mykofenolaattimofetiilihoito keskeyttäminen tai lopettaminen olla aiheellista.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun mykofenolaattiannosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajilla mykofenolaattihoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

Mykofenolaattimofetiilihoitoa saavia potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuydindepresioon viittaavasta oireesta.

Potilaille on kerrottava, että mykofenolaattimofetiili-hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia ja että eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita tulee välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkettä määräävien lääkärin on tarkistettava kansalliset influenssarokotussuosituksen.

Maha-suolikanava

Mykofenolaattimofetiilin käyttöön on liittynyt ruoansulatuselimistön haittavaikutusten, kuten harvoin esiintyvien ruoansulatuskanavan haavaumien, verenvuodon tai perforaatioiden, lisääntymistä. Mykofenolaattimofetiili on siksi annettava varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuselimistön sairaus.

Mykofenolaattimofetiili on inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin (IMPDH) estäjä. Mykofenolaattimofetiilin käyttöä on sen vuoksi vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiiniguaniinifosforibosyyli transferaasin (HGPRT) puutos, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoidon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen

valmisteseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Muihin mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritsevien lääkkeiden ryhmiin kuuluvia lääkkeitä, esim. kolestyramiinia, pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää mykofenolaattimofetiilin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5).

Mykofenolaattimofetiilin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositella, koska niiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

Mykofenolaattimofetiilin riski-hyötysuhdetta takrolimuusi- tai sirolimuusi-yhdistelmähoidossa ei ole selvitetty (ks. kohta 4.5).

Erityispotilasryhmät

Haittavaikutusten, kuten tiettyjen infektioiden (mukaan lukien kudosisvasiivinen sytomegalovirustauti) sekä mahdollisesti maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, riski saattaa olla iäkkäillä potilailla suurempi kuin nuoremmilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Teratogeeniset vaikutukset

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

Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Mykofenolaattimofetiili saattaa olla geenitoksinen ja teratogeeninen, joten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää samanaikaisesti kahta luotettavaa ehkäisymenetelmää ennen mykofenolaattimofetiilihoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen (ks. kohta 4.5).

Seksuaalisesti aktiivisten miesten on suositeltavaa käyttää kondomia hoidon aikana ja vähintään 90 päivää hoidon päättymisen jälkeen. Kondomin käyttö koskee kaikkia miehiä, myös niitä joille on tehty vasektomia, koska siemennesteen siirtymiseen liittyvät riskit koskevat myös miehiä, joille on tehty vasektomia. Myös miespotilaiden naiskumppaneille suositellaan erittäin tehokkaan ehkäisyn käyttöä hoidon aikana ja yhteensä 90 päivän ajan viimeisen mykofenolaattimofetiiliannoksen jälkeen.

Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen mykofenolaatille voidaan välttää, ja antaa potilaille tärkeitä turvallisuutta koskevia lisätietoja, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaali. Koulutusmateriaalissa korostetaan mykofenolaatin teratogeenisuutta koskevia varoituksia, annetaan neuvoja ehkäisyn käytöstä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeet raskaustestien tarpeesta. Lääkäriin 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 mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 vuorokauteen mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri:

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, plasman asikloviiripitoisuuksien on havaittu nousevan suuremmiksi kuin asikloviiria yksinään käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenoliglukuronidin (MPAG) farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (MPAG suurenani 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkitseviä. Koska plasman MPAG:n ja asikloviirin pitoisuudet suurenevat munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, Mykofenolaattimofetiilin ja askloviirin tai sen esimuotojen, esim. valasikloviirin, tubulaarisesta erityksestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa kummankin lääkeaineen entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI):

Mykofenolihapon (MPA) vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja aluminiumhydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin mykofenolaattimofetiili-potilaita, jotka olivat käyttäneet tai eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteen hylkimis- ja menettämisenopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Tiedot tukevat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin, koska kun mykofenolaattimofetiilia annettiin yhdessä magnesium- ja aluminiumhydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin jos mykofenolaattimofetiilia annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

Kolestyramiini:

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvojen on havaittu pienentyneen 40 % terveillä vapaaehtoisilla, joille oli aikaisemmin annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa neljän vuorokauden ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). Kolestyramiinilääkitystä samanaikaisesti saaville potilaille mykofenolaattimofetiilia on annettava varoen, koska kolestyramiini saattaa heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

Enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet:

Enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa on noudatettava varovaisuutta, koska ne saattavat heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n (CsA) farmakokinetiikkaan.

Jos sitä vastoin samanaikainen siklosporiinihoito lopetetaan, voidaan mykofenolihapon AUC-arvon odottaa suurenevan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua, mikä vähentää mykofenolaattimofetiili- ja siklosporiini A -hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenolihappoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia mykofenolaattimofetiiliannoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenolihappoaltistuksen on sitä vastoin syytä olettaa muuttuvan, jos potilas siirtyy siklosporiini A:n käytöstä jonkin sellaisen immunosuppressiivisen lääkevalmisteeseen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Telmisartaani

Telmisartaanin ja mykofenolaattimofetiilin samanaikainen käyttö pienensi mykofenolihappopitoisuuksia noin 30 %. Telmisartaani muuttaa mykofenolihapon eliminaatiota tehostamalla PPAR-gamman (peroksisomien proliferaattoriaktivoitunut reseptori gamman) ilmentymistä, mikä puolestaan tehostaa UGT1A9:n ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofieileja verrattiin telmisartaanilääkitystä

käyttäneiden ja käyttämättömien mykofenolaattimofetiilipotilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

Gansikloviiri:

Suun kautta annetun mykofenolaatin ja laskimoon annetun gansikloviirin suositusannoksilla toteutetun kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaattimofetiiliin (ks. kohta 4.2) ja gansikloviirin farmakokinetiikkaan, näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu munuaisten tubulaarisen erityksen mekanismeista) voidaan olettaa johtavan mykofenolihapon fenoliglukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden suurenemiseen. Mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa oleellista muutosta eikä mykofenolaattimofetiilin annosta tarvitse muuttaa. Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja gansikloviiria tai sen esimuotoja, esim. valgansikloviiria, gansikloviirin annossuositukset on huomioitava ja potilaita on seurattava huolellisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet:

Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

Rifampisiini:

Potilailla, jotka eivät käyttäneet myös siklosporiinia, mykofenolaattimofetiilin ja rifampisiinin samanaikainen anto johti 18-70 % pienempään mykofenolihappoaltistukseen (AUC_{0-12h}). Mykofenolihappoaltistuksen seuraamista suositellaan samoin kuin mykofenolaattimofetiilin annostuksen muuttamista sen mukaisesti, jotta kliininen teho voidaan säilyttää rifampisiinia samanaikaisesti annettaessa.

Sevelameeri:

Kun mykofenolaattimofetiilia annettiin samanaikaisesti sevelameerin kanssa, mykofenolihapon C_{max} -arvo pieneni 30 % ja AUC_{0-12} -arvo pieneni 25%, mutta tästä ei aiheutunut kliinisiä seurauksia (esim. siirteen hylkimistä). Mykofenolaattimofetiilia suositellaan kuitenkin antamaan vähintään tuntia ennen sevelameerin antamista tai kolme tuntia sen jälkeen, jotta sen vaikutus mykofenolihapon imeytymiseen olisi mahdollisimman pieni. Mykofenolaattimofetiilin ja fosfaattia sitovien lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä ei sevelameeria lukuun ottamatta ole tietoja.

Trime topriimi/sulfame toksatsoli:

Mykofenolihapon biologisessa hyötöosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

Norfloksasiini ja metronidatsoli:

Terveillä vapaaehtoisilla ei havaittu merkitseviä yhteisvaikutuksia, kun mykofenolaattimofetiilia annettiin samanaikaisesti joko norfloksasiinin tai metronidatsolin kanssa. Norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä kuitenkin pienensi altistusta mykofenolihapolle noin 30 % mykofenolaattimofetiilin kerta-annoksen jälkeen.

Siprofloksasiini sekä amoksisilliini ja klavulaanihappo:

Munuaissiirtopotilailla on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamista seuraavina päivinä havaittu mykofenolihappopitoisuuden laskevan noin 50 % ennen seuraavaa annosta. Tämä vaikutus yleensä vähenee antibiootin käytön jatkuessa ja loppuu muutaman päivän kuluessa antibiootin käytön päätyttyä. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa mykofenolaattiannosta ei välttämättä kuvaa tarkasti mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. Mykofenolaattiannoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

Takrolimuusi:

Kun maksansiirtopotilaille aloitettiin mykofenolaattimofetiili ja takrolimuusi, ei takrolimuusin samanaikainen annostelu vaikuttanut merkittävästi mykofenolaattimofetiilin aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon, AUC-arvoon eikä C_{max} -arvoon. Sitä vastoin takrolimuusin AUC-arvo suureni noin 20 %, kun takrolimuusia saaville maksansiirtopotilaille annettiin useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa, aamulla ja illalla). Mykofenolaattimofetiili ei kuitenkaan näyttänyt vaikuttavan munuaissiirtopotilaiden takrolimuusipitoisuuteen (ks. kohta 4.4).

Muut yhteisvaikutukset:

Probenesidin samanaikainen käyttö suurensi apinoilla plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin AUC-arvot kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut lääkeaineet, joiden tiedetään käyvän läpi munuaisten tubulaarisen erityksen, saattavat kilpailla mykofenolihapon fenoliglukuronidin kanssa, ja siten nostaa MPAG:n tai toisen tubulaarisen erityksen läpikäyvän aineen plasmapitoisuuksia.

Elävät rokotteet:

Eläviä rokotteita ei saa antaa potilaille, joiden immuunivaste on heikentynyt. Muiden rokotteiden aikaansaama vasta-ainemuodostus saattaa olla heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja ime tys

Ehkäisy miehille ja naisille

Mykofenolaattimofetiili on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää.

Mykofenolaattimofetiili on geenitoksinen ja teratogeeninen, joten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää samanaikaisesti kahta luotettavaa ehkäisymenetelmää ennen mykofenolaattimofetiilihoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen (ks. kohta 4.5).

Seksuaalisesti aktiivisten miesten on suositeltavaa käyttää kondomia hoidon aikana ja vähintään 90 päivää hoidon päättymisen jälkeen. Kondomin käyttö koskee kaikkia miehiä, myös niitä joille on tehty vasektomia, koska siemennesteen siirtymiseen liittyvät riskit koskevat myös miehiä, joille on tehty vasektomia. Myös miespotilaiden naiskumppaneille suositellaan erittäin tehokkaan ehkäisyn käyttöä hoidon aikana ja yhteensä 90 päivän ajan viimeisen mykofenolaattimofetiiliannoksen jälkeen.

Raskaus

Mykofenolaattimofetiili on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirteiden hylkimisen estoon ei ole. Valmisteen tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi hoidon aloittamiseen vaaditaan negatiivinen raskaustestitulokset.

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

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä ennen mykofenolaattimofetiilihoidon aloittamista raskaustesti, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Kahta seerumista tai virtsasta tehtävää raskaustestiä, joiden herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, suositellaan. Toinen testi pitäisi tehdä 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen juuri ennen mykofenolaattimofetiilihoidon aloittamista. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo

ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti 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, moniepämuodostumat mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen mykofenolaattimofetiilille altistuneiden potilaiden lapsilla, kun valmistetta on käytetty yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa raskauden aikana.

Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulko-/välikorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteis- ja kammioväliseinän aukko
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- 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 ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Mykofenolaattimofetiilin on osoitettu erittyvän imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittyykö tämä aine ihmisen rintamaitoon. Koska mykofenolaattimofetiili saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, mykofenolaattimofetiili on vasta-aiheinen imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Lääkkeen farmakodynaamisesta profiilista ja raportoiduista haittavaikutuksista päätellen vaikutukset ovat epätodennäköisiä.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu seuraavia haittavaikutuksia:

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien yhdistelmän käyttöön liittyviä pääasiallisia haittavaikutuksia ovat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. Lisäksi tietyn tyyppisten infektioiden esiintyvyyden on osoitettu suurentuvan (ks. kohta 4.4).

Pahanlaatuiset kasvaimet:

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten, etenkin ihokasvainten, kehittymisen riski on suurentunut potilailla, joilla immunosuppressiivinen hoito-ohjelma sisältää lääkeyhdistelmiä, joihin kuuluu mykofenolaattimofetiili (ks. kohta 4.4). Vähintään vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa mykofenolaattimofetiilia (2 g tai 3 g vuorokaudessa, munuaisensiirtopotilaat 2 g vuorokaudessa) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana saaneista munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilaista 0,6 %:lle kehittyi lymfoproliferatiivinen sairaus tai lymfooma. Ihosyöpää (melanoomaa lukuun ottamatta) esiintyi 3,6 %:lla potilaista ja muun tyyppisiä pahanlaatuisia kasvaimia esiintyi 1,1 %:lla potilaista. Kun munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyyttä yhden vuoden turvallisuustutkimuksissa verrattiin kolmen vuoden tuloksiin, odottamattomia muutoksia ei havaittu. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden, mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

Opportunistiset infektiot:

Kaikilla elinsiirtopotilailla on lisääntynyt opportunististen infektioiden riski, joka suurenee immunosuppressiivisen kokonaisaltistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vähintään vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa mykofenolaattimofetiilia (2 g tai 3 g vuorokaudessa) yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa saaneiden munuaisensiirtopotilaiden (2 g), sydämen- tai maksansiirtopotilaiden yleisimmät opportunistiset infektiot olivat mukokutaaninen hiivasieni, sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai oireyhtymä ja *Herpes simplex*. Sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai oireyhtymä havaittiin 13,5 %:lla potilaista.

Lapset ja nuoret (2–18-vuotiaat):

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 iältään 2–18-vuotiaastalapsipotilasta, annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Haittavaikutusten tyyppi ja esiintyvyys olivat yleensä samankaltaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g mykofenolaattimofetiilia kaksi kertaa vuorokaudessa. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia, kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektiota esiintyi lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuitenkin yleisemmin kuin aikuisilla.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat):

Iäkkäillä potilailla (= 65-vuotiaat) immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut. Iäkkäille potilaille, jotka saavat mykofenolaattimofetiilia osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektiota (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuselimistön haavaumia ja keuhkopöhöä.

Muut haittavaikutukset:

Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät mykofenolaattimofetiilin käyttöön, raportoitiin kontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä (≥ 1/10) tai useammin kuin yhdellä sadasta, mutta harvemmin kuin yhdellä kymmenestä (≥ 1/100, < 1/10) mykofenolaattimofetiili-hoitoa saaneista munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaista (munuaisensiirtopotilaan annostus 2 g vuorokaudessa) on lueteltu seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät mykofenolaattimofetiilin käyttöön, raportoitiin kontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa mykofenolaattimofetiilia saaneilla munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilailla, kun valmistetta käytettiin yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmäluokissa on määritelty seuraavaa luokittelua noudattaen: hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10); melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000); hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa

oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä		Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Sepsis, ruoansulatuselimistön kandidiaasi, virtsatieinfektio, <i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i>
	Yleinen	Pneumonia, influenssa, hengitystieinfektio, hengitysteiden kandidiaasi, ruoansulatuselimistön infektio, kandidiaasi, gastroenteriitti, infektio, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus, ihon sieni-infektio, ihon <i>Candida</i> -infektio, emättimen kandidiaasi, nuha
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Ihosityöpä, hyvänlaatuinen ihokasvain
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Leukopenia, trombosytopenia, anemia
	Yleinen	Pansytopenia, leukosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Asidoosi, hyperkalemia, hypokalemia, hyperglykemia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia, hyperurikemia, kihti, ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Agitaatio, sekavuustila, masennus, ahdistuneisuus, poikkeavat ajatukset, unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Kouristukset, hypertonia, vapina, uneliaisuus, myasteeninen oireyhtymä, heitehuimaus, päänsärky, parestesiat, makuhäiriö
Sydän	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Takykardia
Verisuonisto	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Hypotensio, hypertensio, vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Pleuraeffuusio, hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
	Yleinen	Ruoansulatuselimistön verenvuoto, vatsakalvotulehdus, ileus, koliitti, mahahaava, pohjukaissuolihaava, mahatulehdus, ruokatorvitulehdus, suutulehdus, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, röyhtäily
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	-

	Yleinen	Hepatiitti, ikterus, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Ihon hypertrofia, ihottuma, akne, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Turvotus, kuume, vilunväristykset, kipu, huonovointisuus, voimattomuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, veren kreatiniiniarvon suureneminen, veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren alkalisen fosfataasin pitoisuuden suureneminen, painonlasku

Huom.: Faasin III tutkimuksissa hoidettiin 501 potilasta (2 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) munuaissiirteen hylkimisreaktion estämiseksi, 289 potilasta (3 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) sydänsiirteen ja 277 potilasta (2 g mykofenolaattimofetiilia laskimoon tai 3 g mykofenolaattimofetiilia suun kautta vuorokaudessa) maksasiirteen hylkimisreaktion estämiseksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoilletulon jälkeen:

Mykofenolaattimofetiilin markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutustyyppit ovat samankaltaisia kuin kontrolloiduissa munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtotutkimuksissa raportoidut. Muut markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset ja niiden esiintyvyys (suluissa), silloin kuin se tiedetään, kuvataan seuraavassa.

Ruoansulatuselimistö:

Ienhyperplasia ($\geq 1/100$, $< 1/10$), koliitti, mukaan lukien sytomegaloviruskoliitti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), haimatulehdus ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja suolinukan atrofia.

Immunosuppressioon liittyvät häiriöt:

Vakavat hengenvaaralliset infektiot, kuten aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja atyyppinen mykobakteeri-infektio. BK-virukseen liittyvää nefropatiaa, sekä JC-virukseen liittyviä progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian (PML) tapauksia on raportoitu immunosuppressoreilla, ml. mykofenolaattimofetiilillä hoidetuilla potilailla.

Agranulosytoosia ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ja neutropeniaa on raportoitu, minkä takia mykofenolaattimofetiilihoitoa saavien potilaiden säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Joitakin raportteja on saatu aplastisen anemian ja luuydinlaman esiintymisestä mykofenolaattimofetiilihoitoa saaneilla potilailla, ja osa näistä tapauksista johti kuolemaan.

Veri- ja imukudos:

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu mykofenolaattia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Mykofenolaatilla hoidetuilla potilailla on yksittäistapauksissa havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnainen Pelger-Hüet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentynyttä neutrofiilien toimintaa. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsien neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. mykofenolaattia saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti merkiksi infektiosta.

Yliherkkyys:

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioneuroottista edeemaa ja anafylaktisia reaktioita on raportoitu.

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat:

Mykofenolaattimofetiilille altistuneilla potilailla on raportoitu keskenmenoja pääasiassa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ks. kohta 4.6.

Synnynnäiset häiriöt:

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yksittäisiä interstitiaalisen keuhkosairauden ja keuhkofibroosin tapauksia on raportoitupotilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Jotkin näistä tapauksista ovat johtaneet kuolemaan. Myös keuhkoputkien laajentumista (bronkiektasiaa) on raportoitu lapsilla ja aikuisilla.

Immuunijärjestelmä:

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mykofenolaattimofetiilin yliannostuksia on ilmoitettu kliinisissä lääketutkimuksissa sekä myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Monissa näistä tapauksista ei ilmoitettu haittavaikutuksia. Niissä yliannostustapauksissa, joissa ilmoitettiin esiintyneen haittavaikutuksia, tapaukset olivat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

Mykofenolaattimofetiilin yliannostuksen odotetaan voivan aiheuttaa immuunijärjestelmän liiallista lamaantumista ja infektiotalttiuden lisääntymistä sekä luuydinlammaa (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, mykofenolaattimofetiilinannostelu on keskeytettävä tai annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei odoteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen fenoliglukuronidia. Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista kiertoa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressiiviset lääkeaineet
ATC-koodi: L04A A06

Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon (MPA) 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on voimakas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiin nukleotidisynteesin *de novo*-reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien proliferaatio on erittäin riippuvainen puriinin *de novo*-synteesistä, kun taas muut solutyypit kykenevät käyttämään korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattiset vaikutukset kohdistuvat voimakkaammin lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu presysteemisen metabolian avulla kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi. Akuutin munuaisensiirron jälkeisen hylkimishäiriön hoidossamykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivisen vaikutuksen on osoitettu korreloivan mykofenolihappopitoisuuden kanssa. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyötyosuus on mykofenolihapon AUC-arvon perusteella keskimäärin 94 % laskimoon annettuun annokseen verrattuna. Ruoka ei vaikuttanut mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen (mykofenolihapon AUC-arvon perusteella), kun munuaisensiirtopotilaiden annostus oli 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa. Mykofenolihapon huippupitoisuus (C_{max} -arvo) kuitenkin pieneni 40 % ruokailun yhteydessä. Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

Jakautuminen

Plasman mykofenolihappopitoisuudet suurenevat toissijaisesti enterohepaattisen kierron tuloksena noin 6-12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Samanaikaiseen kolestyramiinin (4 g kolme kertaa vuorokaudessa) antoon liittyy mykofenolihapon AUC-arvon pieneneminen 40 %, mikä osoittaa enterohepaattisen kierron suuren merkityksen. Mykofenolihapon kliinisesti merkitsevät pitoisuudet sitoutuvat 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiassa glukuronyylitransferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu mykofenolihapon inaktiivinen fenoliglukuronidi (MPAG). *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kiertokulun kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyliiglukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyliiglukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

Eliminaatio

Lääkeaineesta vain vähäinen määrä erittyy virtsaan mykofenolihappona (alle 1 % annoksesta). Suun kautta annettu radioaktiivisesti merkitty mykofenolaattimofetiiliannos on täysin jäljitettävissä: 93 % annostellusta annoksesta havaittiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Suurin osa annoksesta (noin 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon fenoliglukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen fenoliglukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä mykofenolihapon fenoliglukuronidia kuitenkin poistuu, kun sen pitoisuudet plasmassa ovat suuret (yli 100 mikrog/ml). Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista kiertoa ja pienentävät siten mykofenolihapon AUC-arvoa (ks. kohta 4.9).

Mykofenolihapon jakautuminen riippuu useista kuljettajaproteiineista, kuten orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideistä (OATP) ja monilääkeresistenssiin liittyvästä proteiinista 2 (MRP2). Glukuronidien sappeen erittymiseen liittyviä kuljettajaproteiineja ovat OATP:n isoformit, MRP2 ja rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP). Monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 1 (MDR1) kykenee myös kuljettamaan mykofenolihappoa, mutta sen vaikutus näyttää rajoittuvan imeytymisprosessiin. Mykofenolihapolla ja sen metaboliiteilla on munuaisissa voimakkaita yhteisvaikutuksia munuaisten orgaanisten anionien kuljettajien kanssa.

Heti siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (alle 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC-arvo oli noin 30 % pienempi ja huippupitoisuus (C_{max}) noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3-6 kk) siirtoleikkauksen jälkeen.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta:

Kerta-annostuskimoksessa (6 koehenkilöä/ryhmä) mykofenolihapon keskimääräinen AUC-arvo oli plasmassa 28-75 % suurempi vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (glomerulusfiltraatio alle $25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievempää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräinen AUC-arvo oli kuitenkin kerta-annoksen jälkeen 3-6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, mikä on yhdenmukaista sen kanssa, mitä tiedetään mykofenolihapon fenoliglukuronidin munuaiseliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Munuaisten vakavaa kroonista vajaatoimintaa sairastavista sydämen- tai maksansiirtopotilaista ei ole tietoa.

Munuaissirteen toiminnan viivästyminen:

Jos potilaan munuaissirteen toiminta on siirtoleikkauksen jälkeen alkanut viiveellä, mykofenolihapon keskimääräiset AUC_{0-12h} -arvot olivat verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräiset AUC_{0-12h} -arvot olivat sen sijaan 2-3 kertaa suuremmat kuin potilailla, joilla sirteen toiminta ei viivästynyt. Sekä plasmassa vapaana aineena esiintyvän MPA:n osuus että sen pitoisuus saattavat ohimenevästi suurentua potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen.

Maksan vajaatoiminta:

Maksan parenkymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon vapaaehtoisilla alkoholimaksakirroosipotilailla. Maksasairauden vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse maksataudista. Vaikutus voi kuitenkin olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

Pediatriset potilaat:

Farmakokineettisiä parametreja on tutkittu 49 lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m^2 mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Tällä

annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa heti munuaisensiirron jälkeen sekä myöhemmin. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samankaltaisia kaikissa ikäryhmissä heti munuaisensiirron jälkeen sekä myöhemmin.

Iäkkäät potilaat:

Mykofenolaattimofetiilin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole muodollisesti tutkittu iäkkäillä potilailla (≥ 65 -vuotiailla).

Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat:

Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5). Mykofenolaattimofetiilin (1 g kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02 mg - 0,04 mg) ja levonorgestreelia (0,05 mg - 0,15 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05 mg - 0,10 mg), samanaikaisen annon vaikutusta tutkittiin kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan 18 naisella, joilla ei ollut siirrettä (ja jotka eivät käyttäneet muita immunosuppressiivisia lääkkeitä), ja tutkimus osoitti, ettei mykofenolaatilla ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Mykofenolaattimofetiili ei myöskään vaikuta luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) eikä progesteronin pitoisuuksiin seerumissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mykofenolaattimofetiili ei koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suurin annos johti noin 2-3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) munuaisensiirtopotilaan altistukseen verrattuna suositellulla 2 g/vrk hoitoannoksella ja 1,3-2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) verrattuna sydämensiirtotilaiden altistukseen suositellulla hoitoannoksella 3 g vuorokaudessa.

Kaksi genotoksisuuskoetta (hiiren lymfoomakoe *in vitro* ja hiiren luytimen mikrotumakoe *in vivo*) osoitti mykofenolaattimofetiilin voivan aiheuttaa rakenteellisia poikkeavuuksia kromosomeihin. Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muissa geenimutaatioiden havaitsemiseksi tehdyissä kokeissa *in vitro* ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{vrk}^{-1}$. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2-3-kertainen verrattuna munuaisensiirtotilaiden suositellulla hoitoannoksella 2 g/vrk syntyvään altistukseen ja vastaavasti 1,3-2-kertainen sydämensiirtotilaiden suositellulla hoitoannoksella 3 g/vrk syntyvään altistukseen nähden. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa suun kautta annettu $4,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{vrk}^{-1}$ aiheutti jälkeläisten ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia (mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia), vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet munuaisensiirtotilaiden suositellulla kliinisellä annoksella 2 g/vrk syntyvästä kliinisestä altistuksesta ja noin 0,3-kertainen sydämensiirtotilaiden suositellulla hoitoannoksella 3 g vuorokaudessa syntyvään kliiniseen altistukseen verrattuna. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen liittyvissä parametreissa ei havaittu emoilla eikä seuraavissa sukupolvissa.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa havaittiin sikiöresorptiota ja epämuodostumia, kun rottien annos oli $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{vrk}^{-1}$ ja kaniinien $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{vrk}^{-1}$. Rottien epämuodostumat olivat mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia ja kaniineilla kardiovaskulaarisia ja munuaisten poikkeavuuksia, kuten sydämen sijainti rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijainti sekä pallea- ja napatyrä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli enintään noin puolet munuaisensiirtotilaille

suositellulla hoitoannoksella 2 g/vrk ja noin 0,3-kertainen verrattuna sydämensiirtopotilaiden suositellulla hoitoannoksella 3 g/vrk syntyvästä kliinisestä altistuksesta (kohta 4.6).

Rotalla, hiirellä, apinalla ja koiralla tehdyissä toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin vaikuttavan ensisijaisesti verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset tapahtuivat, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus munuaisensiirtopotilaiden suositellulla 2 g:n vuorokausiannostuksella. Koiralla havaittiin ruoansulatuselimistöön kohdistuvia vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin suositelluilla annoksilla syntyvä kliininen altistus. Apinalla havaittiin suurimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus sama tai suurempi kuin kliininen altistus) kehittyvän ruoansulatuselimistöön ja munuaisiin kohdistuvia elimistön kuivumiseen viittaavia vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin ei-kliininen toksisuusprofiili vaikuttaa olevan yhdenmukainen ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittavaikutuksiin nähden, joista saadaan tätä potilasryhmää paremmin koskevaa turvallisuustietoa (ks. kohta 4.8).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Povidoni K-90
Kroskarmelloosinatrium
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori:

Gelatiini
Natriumlauryylisulfaatti
FD & C Blue 2 (indigokarmiini, E132)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Mustan musteen koostumus:
Sellakka
Musta rautaoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Mykofenolaattimofetiilin 250 mg:n kapselit on pakattu PVC/PVDC/alumiinista valmistettuihin läpipainopakkauksiin.

1 rasia sisältää 100 kapselia (10 kpl läpipainoliusköissa)
1 rasia sisältää 300 kapselia (10 kpl läpipainoliusköissa)

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön valmiste- tai jätemateriaali on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24747

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.2.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2018