

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycophenolate mofetil Orion 500 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteiset tabletit.

Mycophenolate mofetil Orion –tabletit ovat laventelinsinisiä, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "RDY" ja toisella puolella "585."

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Mykofenolaattihoito tulisi aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

Annostus

Käyttö munuaissiirron yhteydessä:

Aikuiset: Mykofenolaatinanto suun kautta tulisi aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaissiirrosta. Suositusannostus munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa päivässä (2 g vuorokaudessa).

Lapset ja nuoret (2-18-vuotiaat): Mykofenolaatin suositusannos on 600 mg/m² kaksi kertaa päivässä suun kautta (vuorokausiannos enintään 2 g). Mykofenolaatti-tabletteja tulisi määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m², annoksella 1 g kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä enemmän kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät kuten reaktion vaikeusasteen.

Lapset (< 2 vuotta): Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Riittämättömien tietojen perusteella ei voida tehdä annossuosituksia, ja siksi käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella.

Käyttö sydämesiirron yhteydessä:

Aikuiset: Mykofenolaatin anto suun kautta tulisi aloittaa viiden päivän kuluessa sydänsiirrosta. Suositusannostus sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

Lapset: Tietoja käytöstä lapsipotilailla, joille on tehty sydämensiirto, ei ole saatavilla.

Käyttö maksansiirron yhteydessä:

Aikuiset: Laskimonsisäisesti annettavaa mykofenolaattia tulisi antaa neljänä ensimmäisenä maksansiirron jälkeisenä päivänä. Suun kautta annettava mykofenolaatti aloitetaan mahdollisimman pian maksansiirron jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus maksansiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

Lapset: Tietoja käytöstä lapsipotilailla, joille on tehty maksansiirto, ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat): Suositusannostus iäkkäille potilaille (yli 65-vuotiaat) on 1 g kaksi kertaa päivässä munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa päivässä sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

Käyttö munuaisten vajaatoiminnassa:

Vakavaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodattumisnopeus < 25 ml/min/1,73 m²) sairastavilla munuaisensiirtopotilailla tulisi välttää annoksia, jotka ovat yli 1 g kahdesti päivässä, lukuun ottamatta leikkausta seuraavia päiviä. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti.

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta käynnistyy leikkauksen jälkeen viiveellä (ks. kohta 5.2).

Tietoja käytöstä vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla sydämen- tai maksansiirtopotilailla ei ole saatavilla.

Käyttö vakavassa maksan toimintahäiriössä:

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vakava maksaparenkyymsairaus. Tietoja käytöstä vakavasta maksaparenkyymsairaudesta kärsivillä sydämensiirtopotilailla ei ole saatavilla.

Käyttö hylkimisen aikana:

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti.

Munuaissiirännäisen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen: annosta ei jouduta pienentämään eikä mykofenolaatti-hoitoa keskeyttämään. Mykofenolaatti -annoksen säätäminen ei ole tarpeen sydänsiirännäisen hylkimisreaktion yhteydessä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoja.

4.3 Vasta-aiheet

Mykofenolaatin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).

Tästä syystä mykofenolaatti on kontraindisoitu potilailla, jotka ovat yliherkkiä mykofenolaattimofetiilille tai mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mykofenolaattia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.6).

Käyttö raskauden aikana ja ehkäisyn tarve, ks. kohta 4.6.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät mykofenolaattia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.8). Mykofenolaatti-yhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista.

Riski liittyy pikemminkin immunosuppression intensiteettiin ja keston kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpäriskin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatetuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuoja-voiteen avulla.

Mykofenolaattia saavia potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muista luuydindepression viittaavista oireista.

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mykofenolaatti mukaan lukien, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (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 leukoenkelofalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttamaa maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektiota, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat mykofenolaattia yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. Mykofenolaatin vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos mykofenolaattia saavalle potilaalle ilmaantuu toistuvia infektiota, potilaan seerumin immunoglobuliinipitoisuus pitää määrittää. Jos kliinisesti merkityksellinen hypogammaglobulinemia jatkuu pitkään, on harkittava tarkoituksenmukaisia kliinisiä toimenpiteitä, ottaen huomioon, että mykofenolihapolla on voimakas sytostaattinen vaikutus T- ja B-lymfosyytteihin .

Mykofenolaattia yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. Mykofenolaattihoidon vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen johti joissakin tällaisissa tapauksissa hengitystieoireiden lievenemiseen. Keuhkoputkien laajentuman riski saattaa liittyä hypogammaglobulinemiaan tai olla suora vaikutus keuhkoihin. Yksittäisiä tapauksia on raportoitu myös interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia, jotka ovat joissakin tapauksissa johtaneet potilaan kuolemaan (ks. kohta 4.8). Potilaan kliinistä tutkimusta suositellaan, jos hänelle kehittyy pitkittyviä keuhko-oireita, kuten yskää ja hengenahdistusta.

Mykofenolaattia saavia potilaita tulisi tarkkailla neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse mykofenolaattiin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvatulisi ottaa viikoittain mykofenolaatti-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana, kaksi kertaa kuukaudessa toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen hoitovuoden ajan. Neutropenian ilmetessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle $1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) saattaa olla aiheellista keskeyttää tai lopettaa mykofenolaatti-hoito.

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

Potilaille tulee kertoa, että rokotukset saattavat olla tehottomampia mykofenolaatti-hoidon aikana, ja eläviä heikennettyjä rokotteita tulisi välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkäreiden pitäisi ottaa huomioon kansalliset influenssarokotussuositukset.

Koska mykofenolaatin käytön yhteydessä on havaittu ruoansulatuskanavan alueen häiritsevien tapahtumien lisääntymistä, mukaanlukien harvinaisia ruoansulatuskanavan haavaumia, verenvuotoa tai perforaatiota, mykofenolaattia tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuskanavan sairaus.

Mykofenolaatti on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi teoreettisin perustein vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin (HGPRT) puute, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymissä.

Mykofenolaatin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei tule suositella, koska tätä yhdistelmähoitoa ei ole tutkittu.

Kolestyramiinin on havaittu laskevan mykofenolihapon AUC-arvoja huomattavasti. Mykofenolaattia on näin ollen annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavia lääkevalmisteita, koska mykofenolaatin teho saattaa heiketä.

Mykofenolaattimofetiilin ja takrolimuusin tai sirolimuusin yhdistelmähoidon riski-hyötysuhdetta ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Asikloviiri: Kun mykofenolaattimofetiilia annettiin samanaikaisesti asikloviirin kanssa, asikloviirin pitoisuuden havaittiin nousevan plasmassa korkeammalle kuin asikloviiria yksin käytettäessä. Muutokset MPAG:n (mykofenolihapon fenolinen glukuronidi) farmakokinetikassa olivat vähäisiä (MPAG kasvu 8 %) eikä niillä ole kliinistä merkitystä. Koska MPAG-pitoisuudet ja asikloviirin plasmapitoisuudet kohoavat munuaisten vajaatoiminnassa, munuaistiehyissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen esimuotojen, esim. valasikloviirin, erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI-valmisteet): Altistuksen mykofenolihapolle (MPA) on havaittu pienentyneen, kun mykofenolaattimofetiilin kanssa on käytetty antasideja, kuten magnesium- ja alumiinihydroksidia, ja protonipumpun estäjiä, kuten lansopratsolia ja pantopratsolia. Kun mykofenolaattimofetiilihoidon yhteydessä protonipumpun estäjiä käyttäneitä potilaita verrattiin näitä käyttämättömiin potilaisiin siirteen hylkimisen tai siirteen menetysten esiintyvyyden suhteen, merkityksellisiä eroja ei todettu. Nämä tiedot tukevat tämän löydöksen yleistämistä koskemaan kaikkia antasideja, koska altistus pienenee huomattavasti vähemmän, kun mykofenolaattimofetiilia annetaan yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa, verrattuna sen samanaikaiseen käyttöön protonipumpun estäjien kanssa.

Kolestyramiini: Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvo laski 40 %:a terveillä vapaaehtoisilla, joille aikaisemmin oli annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa päivässä neljän päivän ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). Mykofenolaattia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska se saattaa heikentää mykofenolaatin tehoa.

Enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavat lääkevalmisteet: varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska ne saattavat heikentää mykofenolaatin tehoa.

Siklosporiini A: Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan. Jos taas samanaikainen siklosporiinihoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan noin 30 %.

Gansikloviiri: Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritettuna kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaatin (ks. kohta 4.2) ja gansikloviirin farmakokinetiikkaan, näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu erittymisestä munuaistiehyissä) oletetaan johtavan MPAG:n ja gansikloviirin pitoisuuden nousuun. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetiikkaan ei ole odotettavissa eikä mykofenolaatti-annosta ole tarpeen säätää. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joille annetaan mykofenolaattia sekä gansikloviiria tai sen esimuotoja esim. valgansikloviiria samanaikaisesti, tulisi huomioida gansikloviirin annossuositukset ja seurata potilaita tarkoin.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: Mykofenolaatin samanaikainen anto ei vaikuttanut suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan eikä farmakodynamiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

Rifampisiini: Mykofenolaatin ja rifampisiinin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon pitoisuutta (AUC_{0-12h}) 18-70 %:lla silloin kun potilas ei käyttänyt lisäksi siklosporiinia. Annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti, mykofenolihapon pitoisuutta tulee tarkkailla ja mykofenolaatti-annoksia tulee säätää tarpeen mukaan kliinisen tehon säilyttämiseksi.

Sirolimuusi: Mykofenolaatin ja siklosporiini A:n samanaikainen annostelu munuaissiirtopotilailla laskee mykofenolihapon pitoisuutta 30-50 % verrattuna potilaisiin, jotka saivat yhdistelmähoitona sirolimuusia ja saman annoksen mykofenolaattia (ks. myös kohta 4.4).

Sevelameeri: Mykofenolaatin ja sevelameerin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon C_{max} -arvoa 30 % ja AUC_{0-12} -arvoa 25 % ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hyljintä). Mykofenolaatti suositellaan kuitenkin annettavaksi vähintään tuntia ennen tai kolme tuntia sevelameerin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voidaan minimoida. Tutkimustietoa mykofenolaatin käytöstä muiden fosfaatinsojien kuin sevelameerin kanssa ei ole.

Trime topriimi/sulfame toksatsoli: Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

Norfloksasiini ja metronidatsoli: Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti mykofenolaattia ja norfloksasiinia tai metronidatsolia. Kuitenkin yksittäistä mykofenolaatti-annosta seuraava norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vähensi mykofenolihapon pitoisuutta 30 %.

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 mykofenolaatti-annosta ei välttämättä kuvaa tarkasti mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. Mykofenolaatti-annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

Takrolimuusi: Maksansiirtopotilailla, joille oli aloitettu mykofenolaatti- ja takrolimuusi-lääkitys, takrolimuusin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolihapon (mykofenolaatin aktiivinen metaboliitti) AUC ja C_{max} -arvoihin. Sitä vastoin annettaessa useita mykofenolaatti-annoksia (1,5 g kahdesti vuorokaudessa) takrolimuusia käyttäville potilaille, havaittiin takrolimuusin AUC:n

nousevan noin 20 %. Munuaissiirtopotilailla mykofenolaatti ei muuttanut takrolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).

Muut interaktiot: Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin AUC-arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

Elävät rokotteet: Eläviä rokotteita ei pitäisi antaa potilaille, joilla on heikentynyt vastustuskyky. Vasta-ainemuodostus muille rokotteille saattaa olla heikentynyt (ks. myös kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Mykofenolaatti -lääkitystä ei pidä aloittaa, ennen kuin raskaus on poissuljettu (negatiivinen raskaustesti). Luotettavaa ehkäisyä on noudatettava ennen mykofenolaatti-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua (ks. kohta 4.5). Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tullessaan raskaaksi.

Mykofenolaattia ei suositella käytettäväksi raskauden aikana ja sitä tulisi käyttää ainoastaan silloin, kun sopivampia hoitovaihtoehtoja ei ole tarjolla. Mykofenolaattia tulee antaa raskaana oleville naisille vain tapauksissa, joissa lääkkeen tuoma hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiöön kohdistuva riski. Ei ole olemassa tarkkoja tietoja mykofenolaatin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Synnynnäisiä epämuodostumia, mm. korvan epämuodostumia (epänormaalisti muodostunut tai puuttuva ulko-/välikorva) on kuitenkin raportoitu raskauden aikana muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana mykofenolaatille altistuneiden potilaiden lapsilla. Spontaaneja abortteja on raportoitu mykofenolaatille altistuneilla potilailla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Imettävillä rotilla mykofenolaattimofetiilin on osoitettu erittyvän maitoon. Vastaavat tiedot ihmisiltä puuttuvat. Mykofenolaattimofetiilin voidaan olettaa aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia imeväisiin. Siksi mykofenolaattia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa:

Pääasiallisia haittavaikutuksia, jotka liittyvät mykofenolaatin käyttöön yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa ovat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. Lisäksi tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

Maligniteetit:

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät mykofenolaattia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa 0,6 %:lla munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka saivat mykofenolaattia (2 tai 3 g päivässä, munuaisensiirtopotilaat 2 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, kehittyi lymfoproliferatiivinen sairaus tai lymfooma. Ihosyövän (melanoomaa lukuun ottamatta) esiintyvyys oli 3,6 %

mykofenolaatilla hoidetuilla potilailla; muun tyyppisiä maligniteetteja esiintyi 1,1 %:lla potilaista. Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden, mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

Opportunisti-infektiot:

Kaikilla siirännäispotilailla on lisääntynyt opportunisti-infektioiden riski, joka nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g päivässä, munuaisensiirtopotilaat 2 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen kandidiaasi, *Herpes simplex* ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, jota havaittiin 13,5 %:lla potilaista.

Lapset ja nuoret (2-18-vuotiaat):

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 iältään 2-18 vuotiasta lapsipotilasta, annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Haittavaikutustyyppit ja niiden frekvenssit olivat yleensä samanlaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g mykofenolaattia kaksi kertaa päivässä. Seuraavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia esiintyi kuitenkin yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla: ripuli, sepsis, leukopenia, anemia ja infektiot,

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat):

Iäkkäillä potilailla (yli 65-vuotiaat) saattaa olla lisääntynyt riski saada immunosuppressioon liittyviä haittavaikutuksia. Vanhuksille, jotka saavat mykofenolaattia osana immunosuppressiivista yhdistelmähoidoa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektioita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

Muut haittavaikutukset:

Haittavaikutukset, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät mykofenolaatin käyttöön, ja joita raportoitiin $\geq 1/10$:lla ja $\geq 1/100$ - $< 1/10$:lla mykofenolaatti-lääkitystä saaneista munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilailla kontrolloiduissa, kliinisissä lääketutkimuksissa (munuaisensiirtopotilaan annostus 2 g päivässä), on listattu seuraavaan taulukkoon.

Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät mykofenolaatin käyttöön, ja joita raportoitiin kliinisissä lääketutkimuksissa sellaisilla mykofenolaatti-lääkitystä saaneilla munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattia yhdistettynä siklosporiiniin ja kortikosteroideihin.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on mainittu haittavaikutuksen vakavuuden mukaisessa järjestyksessä siten, että vakavin haittavaikutus kunkin yleisyysluokan sisällä on mainittu ensin.

| | |
|------------------------|-----------------------|
| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus |
|------------------------|-----------------------|

| | | |
|---|---------------|--|
| | | |
| Infektiot | Hyvin yleinen | Sepsis, gastrointestinaalinen kandidiaasi, virtsatietulehdus, <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i> |
| | Yleinen | Pneumonia, influenssa, hengitystieinfektio, respiratorinen moniliaasi, gastrointestinaalinen tulehdus, kandidiaasi, gastroenteriitti, tulehdus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sinuiitti, ihon sieni-infektio, ihon kandida-infektio, emättimen kandidiaasi, riniitti |
| 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, anoreksia |
| Psykkiset häiriöt | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Agitaatio, sekavuustila, depressio, ahdistuneisuus, epänormaali ajattelu, unettomuus |
| Hermosto | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Kouristus, hypertonia, vapina, uneliaisuus, myasteeninen oireyhtymä, heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha, makuhäiriö |
| Sydän | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Takykardia |
| Verisuonisto | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Hypotensio, hypertensio, vasodilataatio |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Nesteen kertyminen keuhkopussiin, hengenahdistus, yskä |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleinen | Oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi |
| | Yleinen | Gastrointestinaalinen verenvuoto, vatsakalvotulehdus, suolentukkeuma, koliitti, mahahaava, pohjukaissuolihaava, gastriitti, ruokatorvitulehdus, suutulehdus, ummetus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, röyhtäily |
| Maksa ja sappi | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Hepatiitti, keltaisuus, hyperbilirubinemia |
| Iho ja ihonalainen kudos | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Ihon hypertrofia, kutina, akne, alopesia |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Nivelkipu |
| Munuais- ja virtsatiet | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Munuaisten vajaatoiminta |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Ödeema, kuume, vilunväristykset, kipu, huonovointisuus, voimattomuus |
| Tutkimukset | Hyvin yleinen | - |
| | Yleinen | Maksaentsyymien nousu, veren kreatiniinin nousu, veren laktaattidehydrogenaasin nousu, veren urean nousu, veren alkaalisen fosfataasin nousu, painonlasku |

Huom: III-faasin tutkimuksissa hoidettiin 501:tä potilasta (2 g mykofenolaattia vuorokaudessa) munuaissiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi, 289:ää potilasta (3 g mykofenolaattia vuorokaudessa) sydänsiirännäisen ja 277:ää potilasta (joko 2 g mykofenolaattia laskimonsisäisesti tai 3 g suun kautta vuorokaudessa) maksasiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoille tulon jälkeen:

Haittavaikutustyyppit, joita on havaittu mykofenolaatin markkinoille tulon jälkeen, ovat samanlaisia kuin kontrolloiduissa munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtotutkimuksissa raportoidut. Muita markkinoille tulon jälkeen esiin tulleita haittavaikutuksia tiedossa olevine esiintyvyyksineen (suluissa) ovat:

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.

Puolustusmekanismin häiriöt:

Vakavia hengenvaarallisia infektioita, kuten aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja atyyppinen mykobakteeri-infektio. BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) on raportoitu immunosuppressiopotilailla mukaan lukien mykofenolaattia saaneet potilaat. Agranulosytoosia ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) ja neutropeniaa on raportoitu; sen vuoksi mykofenolaattia käyttäviä potilaita tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4). On raportoitu aplastisen anemian ja luuydinlaman esiintymisestä mykofenolaatilla hoidetuilla potilailla. Näistä tapauksista muutama 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 epäkypsiin neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. mykofenolaattia saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti merkiksi infektiosta.

Yliherkkyys:

Yliherkkyysreaktioita, kuten angioneuroottista ödeemaa ja anafylaktisia reaktioita, on raportoitu.

Syynnäiset häiriöt:

Katso lisätietoa kohdasta 4.6.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia on havaittu yksittäistapauksissa potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan. Lapsilla ja aikuisilla on raportoitu myös keuhkoputkien laajentumaa (esiintyvyys tuntematon).

Immuunijärjestelmä:

Hypogammaglobulinemiaa (esiintyvyys tuntematon) on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattihoitoa yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa.

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

Mykofenolaattimofetiilin yliannostukseen liittyvät raportit ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta. Monissa näistä tapauksista haittatapahtumia ei ole raportoitu. Yliannostustapauksissa raportoidut haittatapahtumat kuuluvat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin piiriin.

Mykofenolihapon yliannostus voi mahdollisesti johtaa immuunijärjestelmän liian voimakkaaseen suppressioon ja lisätä alttiutta infektioille sekä luuytimen suppressiolle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyä neutropenia, mykofenolaatin antaminen on keskeytettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei oleteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen glukuronidia. Sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini) voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista kiertoa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA06.

Vaikutusmekanismi:

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on tehokas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiin nukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyylisiin. T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinien *de novo* -synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaammin lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi ennen systeemikiertoon imeytymistä. Mykofenolaatin immunosuppressiivinen vaikutus on riippuvainen mykofenolihappopitoisuudesta. Tämä on todistettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaissiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyväksikäytettävyys on keskimäärin 94 % iv-annokseen verrattuna. Arvo perustuu mykofenolihapon AUC-määrityksiin. Ruoan vaikutusta mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen on tutkittu munuaissiirtopotilailla, joilla annostus oli 1,5 g kaksi kertaa päivässä. Ruoan ei havaittu vaikuttavan imeytyvään kokonaisuuteen (mykofenolihapon AUC-arvo), mutta huippupitoisuudessa (mykofenolihapon C_{max} -arvo) havaittiin 40 %:n pienentyminen. Suun kautta annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

Jakautuminen

Enterohepaattinen kiertokulku johtaa mykofenolihapon pitoisuuksien sekundääriseen kasvuun plasmassa noin 6-12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Enterohepaattisen kiertokulun suuri

merkitys on osoitettu kolestyramiinilla, joka samanaikaisesti annettuna laskee mykofenolihapon AUC-arvoa 40 %:lla. Kolestyramiinin käytetty annos oli 4 g kolme kertaa päivässä. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyyli transferaasin vaikutuksesta, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivinen mykofenolihapon fenolinen glukuronidi.

Eliminaatio

Vain mitätön määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta annoksesta erittyy virtsaan ja 6 % ulosteeseen. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti leimatulla mykofenolaattimofetiilillä ja ne osoittavat, että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialyysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat yli 100 µg/ml.

Varhaisessa siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (< 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli noin 30 % pienempi ja C_{max} noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3-6 kuukautta) siirtoleikkauksen jälkeen.

Munuaisen vajaatoiminta

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28-75 % korkeampi vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kuitenkin kerta-annoksen jälkeen 3-6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta, ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvan annostuksen vaikutusta vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästymistä ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot olivat sen sijaan 2-3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman mykofenolihapon vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Mykofenolaatin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Maksaparenyymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon vapaaehtoisilla, joilla oli alkoholin aiheuttama maksakirroosi. Vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse kyseessä olevasta maksasairaudesta. Vaikutus voi kuitenkin olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä parametrejä on tutkittu 49 lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattia 1 g kaksi kertaa päivässä varhaisessa siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa sekä myöhemmin siirtoleikkauksen jälkeen. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samanlaisia kaikissa ikäryhmissä varhaisessa ja myöhäisessä siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa.

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Mykofenolaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Mykofenolaatin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 4.5). Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirännäistä (ja jotka eivät käyttäneet muita immunosuppressantteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti mykofenolaattia (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02-0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05-0,15 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05-0,10 mg). Tutkimuksella osoitettiin, ettei mykofenolatilla ole merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Mykofenolaatti ei myöskään merkittävästi vaikuta LH:n, FSH:n eikä progesteronin seerumipitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mykofenolaattimofetiili ei ole koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella. Karsinogeenisuustutkimusten korkein annos johti 1,3-2 kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna käytettäessä terapeuttista suositusannostusta 3 g/pv.

Genotoksisuuskokeet (*in vitro* hiiren lymfoomakoe ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattimofetiilin aiheuttavan rakenteellisia kromosomimuutoksia. Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta.

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg päivässä. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2-3-kertainen verrattuna munuaisensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja 1,3–2-kertainen verrattuna sydämensiirtopotilaiden altistukseen terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin suun kautta annettu 4,5 mg:n/kg vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia, vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä sydämensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg ja kaneilla 90 mg/kg. Epämuodostumat ilmenivät rotilla mm. silmien ja alaleuan synnynnäisenä puuttumisena sekä vesipäätapauksina ja kaneilla kardiovaskulaarisina ja munuaisten poikkeavuuksina, kuten sydämen sijaintina rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijaintina sekä pallea- ja napatyranä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet tai alle puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen sydämensiirtopotilailla terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä. Katso kohta 4.6.

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n päivittäisellä annostuksella munuaisensiirtopotilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia

havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositusannostuksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus yhtä suuri tai suurempi kuin kliininen altistus) ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia, dehydraatioon liittyviä vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin toksisuus noudattanee eläimillä samanlaista profiilia kuin ihmisellä kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutusprofiili, joka näin ollen antaa ko. potilasryhmää hyvin kuvaavaa haittavaikutustietoa (ks. kohta 4.8).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

mikrokiteinen selluloosa
povidoni
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Opadry Purple
puhdistettu vesi

Opadry Purple:

hypromelloosi
hydroksipropyyliselluloosa
titaanidioksidi (E171)
makrogoli
hypromelloosi
indigokarmiini (E132)
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Pidä lämpimänä ulkopakkauksessa.
Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lämpimäpakkaukset (PVC-PVdC/Alu).

50, 100 tai 150 tablettia yhdessä pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Mykofenolaattimofetiilin on todettu olevan teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Siksi mykofenolaatti-

tabletteja ei saa murskata.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28543

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.4.2015