

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myfortic 180 mg enterotabletti

Myfortic 360 mg enterotabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää mykofenolaattinatriumia, vastaten 180 mg tai 360 mg mykofenolihappoa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

180 mg enterotabletti: Laktoosi, vedetön: 45 mg per tabletti.

360 mg enterotabletti: Laktoosi, vedetön: 90 mg per tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen enterotabletti.

*Valmisteen kuvaus:*

180 mg enterotabletti: Limetinvihreä, kalvopäällysteinen, pyöreä tabletti, jossa on viisto reuna ja toisella puolella merkintä (stanssaus) "C".

360 mg enterotabletti: Vaalean oranssinpunainen, kalvopäällysteinen, ovaalinmuotoinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä (stanssaus) "CT".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Myfortic on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa estämään akuuttia hyljintää allogeenisen munuais siirteen saaneilla aikuisilla potilailla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

##### Annostus

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

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

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

##### Erytisryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

Myforticin tehokkuudesta ja turvallisuudesta lapsilla ja nuorilla ei ole tarpeeksi tietoa.

Farmakokineettisiä tietoja on rajoitetusti lapsipotilailla, joille on tehty munuaisensiirto (ks. kohta 5.2).

### Läkkäät henkilöt

Läkkäille potilaille suositeltu annos on 720 mg kahdesti vuorokaudessa.

### Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

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

### Maksan vajaatoimintapotilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vaikea maksanvajaatoiminta.

### Hoito hylkimisreaktioiden aikana

Munuaissirteen hylkiminen ei muuta mykofenolihapon (MPA) farmakokinetiikkaa; annoksen muuttaminen tai Myfortic-hoidon keskeyttäminen ei ole tarpeen.

### Antotapa

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

Myfortic-tabletteja ei saa murskata, jotta niiden enteropäällyste säilyisi ehjänä. Mikäli Myfortic-tablettien murskaaminen on tarpeellista, vältä jauheen hengittämistä tai jauheen joutumista suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese alue huolellisesti vedellä ja saippualla; huuhtelee silmät pelkällä vedellä. Tämä on tehtävä mykofenolaatin teratogeenisten vaikutusten takia.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Myfortic-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattinatriumille, mykofenolihapolle tai mykofenolaattimofetiilille tai jollekin apuaineista (ks. kohta 6.1).

Myfortic-valmistetta ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä.

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

Myfortic-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos sirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).

Myfortic-valmistetta ei saa antaa imettäville äideille (ks. kohta 4.6).

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

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

Myfortic-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan välittömästi infektion merkeistä, odottamattomasta mustelmanmuodostuksesta, verenvuodosta tai muusta luuydinlamaan viittaavasta.

Potilailla joita hoidetaan immunosuppressanteilla, Myfortic mukaan lukien, on lisääntynyt riski saada opportunistisia infektioita (bakteeri, sieni, virus, alkueläin), kuolemaan johtavia infektioita sekä sepsis (ks. kohta 4.8). Opportunistisiin infektioihin kuuluvat BK-virus ja siihen assosioituva nefropatia sekä JC-virus ja siihen assosioituva progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML). Nämä

## [TYPE TEXT]

infektiot liittyvät usein korkeaan kokonaisimmunosuppressiiviseen kuormaan ja saattavat johtaa vakavaan tai kuolemaan johtavaan tilaan joka lääkäreiden tulee ottaa huomioon immunosuppressoitujen potilaiden erotusdiagnoosissa, kun potilaalla esiintyy heikentynyt munuaisfunktio tai neurologisia oireita.

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu uusiutuvien infektioiden yhteydessä potilailla, jotka ovat käyttäneet Myfortic-valmistetta yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa. Joissakin näissä tapauksissa mykofenoliappojohdannaisen vaihto toiseen vaihtoehtoiseen immunosuppressanttiin on saanut seerumin IgG-tasot palautumaan normaaleiksi. Myfortic-hoitoa saavien potilaiden immunoglobuliinipitoisuudet on mitattava, jos heillä esiintyy uusiutuvia infektoita. Mikäli potilaalla ilmenee pitkittynyttä ja kliinisesti merkittävää hypogammaglobulinemiaa on, mykofenolihapon voimakkaat T- ja B-lymfosyytteihin kohdistuvat sytostaattiset vaikutukset huomioiden, harkittava asianmukaisiin kliinisiin toimiin ryhtymistä.

Myfortic-valmisteen ja muiden immunosuppressanttien yhdistelmää saavilla potilailla on raportoitu bronkiektasiaa. Joissakin näissä tapauksissa mykofenoliappojohdannaisen vaihto toiseen immunosuppressiiviseen lääkkeeseen on lievittänyt hengitystieoireita. Bronkiektasian riski voidaan mahdollisesti yhdistää hypogammaglobulinemiaan tai vaikutukseen suoraan keuhkoihin. Yksittäisiä tapauksia interstitiaalisesta keuhkosairaudesta on myös raportoitu (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy pitkäaikaisia keuhko-oireita (kuten yskää ja hengenahdistusta), suositellaan selvittämään onko hänellä mahdollisesti taustalla olevaan interstitiaaliseen keuhkosairauteen viittaavia oireita.

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

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

Myforticia saavia potilaita tulee seurata verenkuvan muutosten (esim. neutropenia tai anemia – ks. kohta 4.8) varalta. Se voi liittyä mykofenoliappoon itseensä, samanaikaisesti käytettäviin lääkkeisiin, virusinfektioihin tai näiden tekijöiden yhdistelmään.

Myforticia käyttäviltä potilailta tulee määrittää täydellinen verenkuva viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden aikana, kahdesti kuukaudessa toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuussa ensimmäisen hoitovuoden loppuun asti.

Jos verenkuvan muutoksia ilmenee (esim. neutropenia, jossa neutrofiilien absoluuttinen määrä  $<1,5 \times 10^3$ /mikrol, tai anemia), Myfortic-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi olla tarpeen.

Potilaille tulee kertoa, että mykofenoliappohoidon aikana rokotteiden teho voi heikentyä ja eläviä, heikennettyjä rokotteita tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Influenssarokotteesta voi olla hyötyä. Lääkäreiden tulee noudattaa influenssarokotuksesta annettuja kansallisia ohjeita.

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

Myforticin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei suositeta, koska näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu.

## [TYPE TEXT]

Mykofenolihappoa (natriumsuolana) ja mykofenolaattimofetiilia ei pidä harkitsemattomasti vaihtaa keskenään tai korvata toisella, koska niillä on erilainen farmakokineettinen profiili. Myforticia on annettu yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

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

Myfortic sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavien lääkkeiden, kuten esimerkiksi kolestyramiinin tai aktiivihiiilen samanaikainen anto voi johtaa pienempään mykofenolihapon systeemiseen altistukseen ja pienempään tehoon.

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

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

### Teratogeeniset vaikutukset

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

### Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Kattavan kliinisen näytön perusteella mykofenolaattimofetiili lisää keskenmenojen ja epämuodostumien riskiä huomattavasti käytettäessä raskauden aikana ja tästä syystä raskautta on vältettävä kaikin keinoin hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen Myfortic-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Kahta, toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää suositellaan käytettäväksi samanaikaisesti, jotta minimoidaan ehkäisyn pettämisen ja tahattoman raskauden riski.

Katso miesten ehkäisyohjeet kohdasta 4.6.

### Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen mykofenolaatille voidaan välttää, ja antaa potilaalle 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 vähintään 90 vuorokauteen mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

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

Mykofenolihapon ja muiden lääkevalmisteiden välillä on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia:

##### Asikloviiri ja gansikloviiri

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

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

##### Mahalaukkua suojaavat aineet:

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

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

##### *Protonipumppuinhibiitorit:*

Myforticin ja pantopratsolin (annoksella 40 mg kahdesti päivässä neljä edellistä päivää) yhteiskäytössä ei huomattu terveillä vapaaehtoisilla muutoksia mykofenolihapon farmakokinetiikassa. Tietoa ei ole saatavilla muista korkeilla annoksilla annettavista protonipumppuinhibiittoreista.

##### Oraaliset ehkäisyvalmisteet

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

##### Kolestyramiini ja sappihappoja sitovat lääkeaineet

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

##### Siklosporiini

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

##### Takrolimuusi:

Eräässä vaihtovuoroisessa kalsineuriinitutkimuksessa määritettiin Myforticin vakaan tilan farmakokinetiikka stabiileilla munuaisensiirtopotilailla Neoral®- ja takrolimuusihoidojen aikana. MPA:n AUC-keskiarvo oli 19 % suurempi (90 % luotettavuusväli (CI): -3, +47) kun taas MPAG:n AUC-keskiarvo oli noin 30 % pienempi (90 % CI: 16, 42) takrolimuusihoidossa verrattuna Neoral®-

hoitoon. Lisäksi MPA:n AUC:n yksilönsisäinen vaihtelu kaksinkertaistui siirryttäessä Neoral®-hoidosta takrolimuusihoitoon. Lääkäreiden tulisi huomioida suureneminen sekä MPA:n AUC:ssa että yksilönsisäisessä vaihtelussa ja tarkistaa Myforticin annostus kliinisen tilanteen mukaan. Tiivistä kliinistä seuranta tulee suorittaa siirryttäessä kalsineuriiniestäjästä toiseen.

#### Elävät heikennetyt rokotteet

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

### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskaaksi tulemista tulee välttää käytettäessä mykofenolaattia. Tästä syystä naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen Myfortic-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Kahta, toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää suositellaan käytettäväksi samanaikaisesti.

#### Raskaus

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

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

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä ennen Myfortic-hoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestiä seerumista tai virtsasta (herkkyys on vähintään 25 mIU/ml), jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Suositellaan, että toinen testi tehdään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Mikäli ennen hoidon aloittamista ei ole mahdollista tehdä toista raskaustestiä 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen (vainajalta saatu elinsiirre saatavilla rajoitetun ajan), on ensimmäinen raskaustesti tehtävä heti ennen hoidon aloittamista ja toinen 8–10 päivän kuluessa tästä. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on voimakas teratogeeni, jolle altistumiseen raskauden aikana liittyy kohonnut keskenmenojen ja synnyntäisten 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).

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

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorva)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia

- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteisväliseinän aukko ja kammioväliseinän aukko
- sormien epämuodostumia (esim. polydaktylia, syndaktylia)
- henkitorven ja ruokatorven epämuodostumia (esim. ruokatorviatresia)
- hermoston epämuodostumia, kuten selkäydintyrä
- munuaisten poikkeavuuksia.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

- mikroftalmia
- synnynnäinen aivokammion suonipunoksen kysta
- *septum pellucidumin* synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Lisääntymistoksisuutta on havaittu eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

### Miehet

Rajallinen kliininen näyttö ei osoita epämuodostumien tai keskenmenojen riskin lisääntyneen isän altistuessa mykofenolaattimofetiilille.

Mykofenolihappo on voimakas teratogeeni. Ei tiedetä erittykö sitä siemennesteeseen. Eläindatasta tehtyjen laskelmien perusteella mykofenolihapon enimmäismäärä, joka voi mahdollisesti siirtyä naiseen on niin pieni, että sillä tuskin on vaikutusta. Mykofenolaatin on osoitettu olevan genotoksinen eläinkokeissa pitoisuuksilla, jotka ylittävät ihmisen terapeuttisen altistuspitoisuuden vain hieman ja tästä syystä genotoksisia vaikutuksia siittiöihin ei voida kokonaan sulkea pois.

Tästä syystä suositellaan seuraavia varotoimenpiteitä: seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille tai heidän naispuolisille kumppaneilleen suositellaan luotettavaa ehkäisymenetelmää miespotilaan hoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Terveystieteiden ammattilaisen tulee kertoa lisääntymiskykyisille miespotilaille mahdolliset riskit, jotka liittyvät lapsen saamiseen.

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavat haittavaikutukset sisältävät kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet lääkkeen aiheuttamat haitalliset reaktiot.

### Maligniteetit

Potilailla, joiden immunosuppressiivinen hoito koostuu usean lääkkeen yhdistelmästä, mykofenolihappo mukaan lukien, on suurentunut lymfoomien ja muiden, etenkin ihon maligniteettien riski (ks. kohta 4.4). Myforticia enintään 1 vuoden ajan saaneista potilaista kahdelle *de novo*-potilaalle (0,9 %:lle) ja kahdelle ylläpito-hoidossa olleelle potilaalle (1,3 %:lle) kehittyi lymfoproliferatiivinen sairaus tai lymfooma. Ei-melanoottinen ihokarsinoma ilmeni Myforticia enintään 1 vuoden ajan

## [TYPE TEXT]

saaneista potilaista 0,9 %:lla *de novo* –potilaista ja 1,8 %:lla ylläpito-hoidossa olleista potilaista; muun tyyppisiä maligniteettejä ilmeni 0,5 %:lla *de novo*-potilaista ja 0,6 %:lla ylläpito-hoidossa olleista potilaista.

### Opportunistiset infektiot

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

### Iäkkäät henkilöt

Haittavaikutusten riski yleensä voi olla suurentunut iäkkäillä potilailla immunosuppression vuoksi.

### Muut haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on jaoteltu seuraavien luokkien mukaisesti:

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

### **Taulukko 1**

<b>Infektiot</b>	
Hyvin yleiset:	Virus-, bakteeri- ja sieni-infektiot
Yleiset:	Ylähengitystieinfektiot, keuhkokuume
Melko harvinaiset:	Haavan infektiot, sepsis*, osteomyeliitti*
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	
Melko harvinaiset:	Ihon papilloomat*, tyvisolu karsinooma*, Kaposin sarkooma*, lymfoproliferatiiviset häiriöt, okasolusyöpä*
<b>Veri ja imukudos</b>	
Hyvin yleiset:	Leukopenia
Yleiset:	Anemia, trombosytopenia
Melko harvinaiset:	Lymfopenia*, neutropenia*, lymfadenopatia*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitseemus</b>	
Hyvin yleiset:	Hypokalsemia, hypokalemia, hyperurikemia
Yleiset:	Hyperkalemia, hypomagnesemia
Melko harvinaiset:	Anorexia, hyperlipidemia, diabetes*, hyperkolesterolemia, hypofosfatemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Hyvin yleiset:	Ahdistuneisuus
Melko harvinaiset:	Epänormaalityt unet*, harhaluuloiset havainnot*, unettomuus*
<b>Hermosto</b>	
Yleiset:	Huimaus, päänsärky
Melko harvinaiset:	Vapina
<b>Silmät</b>	



[TYPE TEXT]

Melko harvinaiset:	Sidekalvontulehdus*, sumentunut näkö*
<b>Sydän</b>	
Melko harvinaiset:	Takykardia, kammiolisälyönnit
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleiset:	Hypertensio
Yleinen:	Hypotensio
Melko harvinaiset:	Lymfoseele*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleiset:	Yskä, hengenahdistus
Melko harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus, keuhkokongestio*, vinkuna*, keuhkoedeema*
<b>Ruuansulatuse limistö</b>	
Hyvin yleiset:	Ripuli
Yleiset:	Vatsan turpoaminen, vatsakipu, ummetus, dyspepsia, ilmavaivat, mahatulehdus, pahoinvointi, oksentelu
Melko harvinaiset:	Vatsan aristus, ruoansulatuskanavan verenvuoto, röyhtäily, pahanhajuinen hengitys*, suolentukkeuma*, huulen haavaumat*, ruokatorvontulehdus*, subileus*, kielen värjäytymä*, kuiva suu*, maha-ruokatorven refluksitauti*, ienten liikakasvu*, haimatulehdus, korvasylkirauhasen tiehyeen obstruktio*, mahahaava*, vatsakalvontulehdus*
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleiset:	Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleiset:	Akne, kutina
Melko harvinaiset:	Hiustenlähtö
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleiset:	Nivelkivut
Yleiset:	Lihaskivut
Melko harvinaiset:	Niveltulehdus*, selkäkipu*, lihaskrampit
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Yleiset:	Veren kreatiniinitasojen nousu
Melko harvinaiset:	Hematuria*, munuaistiehyiden nekroosi*, virtsaputken kurouma
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Melko harvinaiset:	Impotenssi*
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleiset:	Voimattomuus, väsymys, perifeerinen turvotus, kuume
Melko harvinaiset:	Influenssan kaltainen sairaus, alaraajojen turvotus*, kipu, jäykkäisy*, jano*, heikkous*
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Melko harvinaiset:	Ruhjevamma*

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

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

Markkinoille tulon jälkeisinä haittavaikutuksina on tunnistettu ihottuma ja agranulosytoosi.

Lisäksi seuraavat haittavaikutukset katsotaan mykofenolihapojohdannaisten luokkavaikutuksiksi:

Infektiot:

Vakavat, hengenvaaralliset infektiot, mukaan lukien aivokalvontulehdus, mikrobin aiheuttama endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. BK-virukseen liittyviä nefropatiatapauksia sekä JC-virukseen liittyviä progressiivisia multifokaalisia leukoenkefalopatia

## [TYPE TEXT]

(PML) tapauksia, on raportoitu immunosuppressanteilla hoidetuilla potilailla, Myfortic mukaan lukien (ks. kohta 4.4).

### Veri ja imukudos:

Neutropenia, pansytopenia

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

### Immuunijärjestelmä

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Myfortic-lääkettä yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yksittäisiä tapauksia interstitiaalisesta keuhkosairaudesta on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Myfortic-lääkettä yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa. Bronkiektasiaa on myös raportoitu yhdistelmähoitossa muiden immunosuppressanttien kanssa.

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

### Ruoansulatuselimistö:

Paksusuolitulehdus, CMV-gastriitti, suoliperforaatio, mahahaavat, pohjukaissuolihaavat.

### Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat:

Mykofenolaatille altistuneilla potilailla on raportoitu keskenmenoja pääasiassa ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6).

### Synnynnäiset häiriöt:

Sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana mykofenolaatille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoiton osana, on valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittu synnynnäisiä epämuodostumia (ks. kohta 4.6).

### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

## **4.9 Yliannostus**

Myfortic-valmisteesta on ilmoitettu sekä tahallisia että tahattomia yliannostustapauksia, joihin ei kuitenkaan kaikkilla potilailla liittynyt haittavaikutuksia.

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

Vaikka dialyysin avulla voidaankin poistaa inaktiivinen metaboliitti MPAG, sen ei odoteta poistavan kliinisesti merkitsevää määrää aktiivista mykofenolihappoa. Tämä johtuu suurelta osin mykofenolihapon hyvin voimakkaasta, 97-prosenttisesta sitoutumisesta plasmaproteiiniin.

Sappihapposekvesterit, kuten kolestyramiini, voivat pienentää systeemistä mykofenolihappoaltistusta vaikuttamalla mykofenolihapon enterohepaattiseen kiertoon.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet ATC-koodi: L04AA06.

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

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

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

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

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

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

[TYPE TEXT]

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

Farmakokinetiikka munuaisensiirtopotilailla, jotka saavat immunosuppressiohoitoa siklosporiinilla  
Taulukossa 2 esitetään mykofenolihapon keskimääräiset farmakokineettiset parametrit Myforticin antamisen jälkeen. Pian elinsiirron jälkeen mykofenolihapon keskimääräinen AUC ja keskimääräinen  $C_{max}$  olivat noin puolet kuusi kuukautta elinsiirron jälkeen mitatuista arvoista.

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

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

\* mediaaniarvo

Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Pediatriset potilaat ja nuoret

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

#### Sukupuoli

Myforticin farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä sukupuolesta johtuvia eroja.

#### Ikäkkäät henkilöt

Farmakokinetiikkaa ei ole erityisesti tutkittu ikäkkäillä henkilöillä. Mykofenolihappoaltistus ei vaikuta vaihtelevan kliinisesti merkittävästi iän mukaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

Mykofenolihappo (natriumsuolana) ei ole tuumorigeeninen rotilla ja hiirillä. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 0,6-5-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) verrattuna munuaisensiirtopotilaiden altistukseen suositetulla kliinisellä annoksella 1,44 g/vrk.

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

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

Pre- ja postnataalikehitystä selvittäneessä rottatutkimuksessa mykofenolihappo (natriumsuolana) aiheutti kehittymisen viivästyistä (poikkeavaa mustuaisrefleksiä naaraissa ja esinahan irtautumista uroksissa) korkeimmalla käytetyllä, 3 mg:n/kg annoksella, joka myös aiheutti epämuodostumia.

Mykofenolihappo (natriumsuolana) osoitti merkkejä valotoksisuudesta *in vitro* 3T3 NRU - fototoksisuusmäärityksessä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Maissitärkkelys

Povidoni

Krospovidoni

Laktoosi, vedetön

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti.

#### 180 mg enterotabletin päällyste

Hypromelloosiftalaatti

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Indigokarmiini (E 132)

#### 360 mg enterotabletin päällyste

Hypromelloosiftalaatti

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

## [TYPE TEXT]

Tabletit on pakattu 10 tabletin polyamidi/alumiini/PVC/alumiini läpipainopakkauksiin.  
180 mg enterotablettien pakkauskoot ovat: 20, 50, 100, 120 tai 250 tablettia.  
360 mg enterotablettien pakkauskoot ovat: 50, 100, 120 tai 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

180 mg enterotabletti: 18944

360 mg enterotabletti: 18945

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. huhtikuuta 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2008

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.9.2018