

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).

Pediatriset potilaat: 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).

Pediatriset potilaat:

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:

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

Munuaisten vajaatoiminta:

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.

Vaikeassa maksan vajaatoiminta:

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

Suun kautta.

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 sirteen 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 leukoencefalopatiaan (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 esiintyneurologisia 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. Mykofenolaattimofetiili-hoitoa saavien potilaiden seerumin immunoglobuliinit on määritettävä, jos esiintyy toistuvia infektioita. 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 mykofenolaattimofetiilia 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 immuunisuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoitoon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen valmisteeseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. takrolimuusiin, sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua.

Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä lääkkeitä, (esim. kolestyramiinia, antibiootteja) pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää mykofenolaattimofetiilin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5).

Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoitoa muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim. hylkimisreaktion riski, antibioottihoito) on suuri.

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

Mykofenolaattimofetiilin ja sirolimuusin yhdistelmähoiton riski-hyötysuhdetta takrolimuusi- tai sirolimuusi-yhdistelmähoitossa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.5).

Erityispotilasryhmät

Haittävaikutusten, 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, pitää kertoa tästä riskistä ja heidän pitää noudattaa kohdassa 4.6 annettuja suosituksia (esim. ehkäisymenetelmät, raskaustestit) ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkärin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset ymmärtävät lapselle koituvan vaurioitumisriskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Vahva kliininen näyttö osoittaa, että mykofenolaattimofetiilin käyttöön raskauden aikana liittyy suuri keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski, joten raskautta on kaikin mahdollisin keinoin vältettävä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen Mycophenolate mofetil -hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, jotta ehkäisymenetelmän pettämisen ja tahattoman raskauden mahdollisuus minimoidaan.

Ehkäisyä koskevat ohjeet miehille, ks. kohta 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. Lääkärin pitää kertoa kattavasti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä asianmukaisesti myös miespotilaille teratogeenisuusriskistä ja raskauden ehkäisymenetelmistä.

Muut varotoimet

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä vähintään 6 viikkoon 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 suureni 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.

Enterohepaattiseen kiertokulkuun vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit):

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

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.

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 lääkevalmisteen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Antibiootit, jotka eliminoivat suolistosta beeta-glukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista

uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo

Munuaisensiirtopotilailla on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamisen jälkeen havaittu mykofenolihappopitoisuuden laskevan noin 50 % ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta. Tämä vaikutus yleensä vähenee antibiootin käyttöä jatkettaessa ja loppuu muutaman päivän kuluessa antibiootin käytön päätyttyä. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa mykofenolaattiannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seurantaa on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoiton ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

Norfloksasiini ja metronidatsoli

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja norfloksasiinia tai metronidatsolia. Kuitenkin yksittäistä mykofenolaattimofetiiliannosta seuraava norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vähensi mykofenolihapon pitoisuutta 30 %.

Trime topriimi/sulfame toksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia

Glukuronidaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. isavukonatsoli, telmisartaani)

Mykofenolihapon glukuronidaatiota estävien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä mykofenolaattimofetiilin kanssa suositellaan varovaisuutta.

Isavukonatsoli

Isavukonatsolin samanaikaisessa käytössä havaittiin, että mykofenolihapon $AUC_{0-\infty}$ -arvo suureni 35 %.

Telmisartaani

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

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 mykofenolaattimofetiili-annoksia (1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa, aamulla ja illalla). Mykofenolaattimofetiili ei kuitenkaan näyttänyt vaikuttavan munuaissiirtopotilaiden takrolimuusipitoisuuteen (ks. kohta 4.4).

Elävät rokotteet:

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Mahdolliset interaktiot

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin AUC -arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattavat 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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskautta on vältettävä mykofenolaatin käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen Mycophenolate Mofetil Accord -hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättäminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää.

Raskaus

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

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

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen mykofenolaattimofetiilihoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai virtsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8-10 päivän välein (elinsiirteen saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi on tehtävä 8-10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaille. 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 puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorva)
- kasvojen epämuodostumia, kuten huulihalkioita, suulakihalkioita, pienileukaisuutta ja silmien hypertelorismia
- silmien poikkeavuuksia (esim. kolobooma)
- synnynnäinen sydänsairaus, kuten eteis- ja kammioväliseinän aukko
- sormien epämuodostumia (esim. polydaktylia, syndaktylia)
- henkitorven ja ruokatorven epämuodostumia (esim. ruokatorviatresia)
- hermoston epämuodostumia, kuten selkäydintyrä
- munuaisten poikkeavuuksia.

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

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

Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Miehet

Suppea kliininen näyttö ei viittaa siihen, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä on altistunut mykofenolaattimofetiilille.

Mykofenolihappo on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihappoa siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihappoa, joka voisi siirtyä naiseen, on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole vaikutusta. Mykofenolaatin on eläinkokeissa osoitettu olevan geenitoksinen pitoisuuksina, jotka ylittävät ihmisen terapeuttisen altistuksen niin vähän, ettei siittiöihin kohdistuvien geenitoksisten vaikutusten riskiä voida täysin sulkea pois.

Seuraavia varotoimia näin ollen suositellaan: seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille tai heidän naiskumppaneilleen suositellaan luotettavan ehkäisyn käyttöä miespotilaan mykofenolaattimofetiilihoidon aikana ja vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen on kerrottava miespotilaille, jotka voivat siittää lapsen, lapsen siittämiseen mahdollisesti liittyvistä riskeistä sekä keskusteltava näistä riskeistä heidän kanssaan.

Imetys

Mykofenolaattimofetiiliin on osoitettu erittyvän imettävien rottien maitoon. Ei tiedetä, erittykö tämä aine ihmisen rintamaitoon. Koska mykofenolaattimofetiili saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävälle 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:

Mykofenolaattimofetiiliin, siklosporiinin ja kortikosteroidien yhdistelmän käyttöön liittyviä pääasiallisia haittavaikutuksia ovat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. Lisäksi tiettyntyyppisten 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.

Pediatriiset potilaat:

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.

Läkkäät:

Läkkäillä potilailla (= 65-vuotiaat) immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut. Läkkäille potilailla, 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 ($\geq 1/10$) tai useammin kuin yhdellä sadasta, mutta harvemmin kuin yhdellä kymmenestä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) 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 ($\geq 1/10$); 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 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, alopecia
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) munuaissiirteeseen hylkimisreaktion estämiseksi, 289 potilasta (3 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) sydänsiirteeseen ja 277 potilasta (2 g mykofenolaattimofetiilia laskimoon tai 3 g mykofenolaattimofetiilia suun kautta vuorokaudessa) maksasiirteeseen 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.

Infektiot:

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.

Syynnynäiset häiriöt:

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

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

Immuunijärjestelmä:

Hypogammaglobulinemiaa (esiintyvyys tuntematon) 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 reversibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiinukleotidisynteesin *de novo*-reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T-

ja B-lymfosyyttien proliferaatio on erittäin riippuvainen puriinien *de novo* -synteesistä, kun taas muut solutyypit kykenevät käyttämään korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattiset vaikutukset kohdistuvat voimakkaammin lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu presysteemisen metabolian avulla kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi. Akuutin munuaisensiirron jälkeisen hylkimishäiriön hoidossa mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivisen vaikutuksen on osoitettu korreloivan mykofenolihappopitoisuuden kanssa. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyötösuus 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 kolestyramiiniin (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-annostutkimuksessa (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 $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ -arvot olivat verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräiset $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ -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 (1 g kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, jotka sisältävät etinyyliestradiolia (0,02 mg - 0,04 mg) ja levonorgestreelia (0,05 mg - 0,15 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeeniä (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), follikkeliä stimuloivan hormonin (FSH) eikä progesteronin pitoisuuksiin seerumissa. Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5).

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 sydämensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla hoitoannoksella 3 g vuorokaudessa.

Kaksi genotoksisuuskoetta (hiiren lymfomakoe *in vitro* ja hiiren luuytimen 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 munuaisensiirtopotilaiden suositellulla hoitoannoksella 2 g/vrk syntyvään altistukseen ja vastaavasti 1,3-2-kertainen sydämensiirtopotilaiden 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 munuaisensiirtopotilaiden suositellulla kliinisellä annoksella 2 g/vrk syntyvästä kliinisestä altistuksesta ja noin 0,3-kertainen sydämensiirtopotilaiden 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 munuaisensiirtopotilaille 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 suositellulla annoksella 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 pakkaus koko (pakkaus koot)

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

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön valmiste- tai jättemateriaali 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

29.04.2019