

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mycophenolate Mofetil Accord 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Purppuran värinen, kapselin muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä 'AHI', ja toiselle puolelle '500'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Mykofenolaattimofetiili on tarkoitettu yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa käytettynä akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille tehdään 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 g 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). Mycophenolate Mofetil Accord 500 mg -tabletteja tulee määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m² 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.

Pediatriiset potilaat (alle 2-vuotiaat): Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla 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).

Pediatriiset potilaat: Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty sydämensiirto.

Käyttö maksansiirron yhteydessä

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

Pediatriiset potilaat: Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty maksansiirto.

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Vaikea maksan vajaatoiminta

Annoksen 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 mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirteen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen. Annosta ei tarvitse pienentää eikä mykofenolaattimofetiilihoitoa keskeyttää. Mykofenolaattimofetiiliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen sydänsiirteen hylkimisreaktion yhteydessä. Farmakokinetiikasta maksasiirteen hylkimisreaktion aikana ei ole tietoa.

Antotapa

Suun kautta

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

Mykofenolaattimofetiiliin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten Mycophenolate Mofetil Accord -tabletteja ei saa murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Mykofenolaattimofetiilia ei saa antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Mykofenolaattimofetiiliin on havaittu aiheuttavan yliherkkyyksireaktioita (ks. kohta 4.8).

Mykofenolaattimofetiilia ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskauden ehkäisyä (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 siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).

Mykofenolaattimofetiilihoito ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten syöpien (etenkin ihosyöpien) kehittymisen riski on suurentunut potilailla, jotka saavat eri lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiilistä, koostuvaa immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa (ks. kohta 4.8). Riski liittyy pikemminkin immunosuppression voimakkuuteen ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohjeena ihosyöpäriskin minimoimiseksi on auringonvalolle ja ultraviolettivalolle (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 opportunistiinfektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Näihin infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus, progressiiviseen multifokaaliseen leukoenukelelofalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttama maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä

huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita.

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

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

Veri ja immuunijärjestelmä

Mykofenolaattimofetiilihoitoa saavia potilaita on tarkkailtava neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse mykofenolaattimofetiiliin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden tekijöiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvasta tulee mykofenolaattimofetiilihoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana tutkia viikoittain ja 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 mykofenolaattimofetiilihoidon keskeyttäminen tai lopettaminen olla aiheellista.

Puhdasta punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttavaamekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun mykofenolaattimofetiiliannosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajan mykofenolaattimofetiilihoitoa saa muuttaa vain asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hylkimisreaktion riski voidaan minimoida (ks. kohta 4.8). Mykofenolaattimofetiilihoitoa saavia potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuydindepressioon viittaavasta oireesta.

Potilaille on kerrottava, että mykofenolaattimofetiilihoidon 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 influenssarokotussuositukset.

Maha-suolikanava

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

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

Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertokulkua häiritseviä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito 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 yhdistelmähoidon riski-hyötysuhdetta ei ole varmistettu (ks. kohta 4.5).

Erityispotilasryhmät

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

Teratogeeniset vaikutukset

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyys 45–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyys 23–27 %). Siksi mykofenolaattimofetiili on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa siirtehen hylkimisen estoon ei ole. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää kertoa tästä riskistä ja heidän pitää noudattaa kohdassa 4.6 annettuja suosituksia (esim. ehkäisymenetelmät, raskaustestit) ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkäriin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset 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 mykofenolaattimofetiilihoidon 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 asikloviirin tai sen esimuotojen, esim. valasikloviirin, tubulaarisesta erityksestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa kummankin lääkeaineen entistä korkeampiin pitoisuuksiin.

Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI)

Mykofenolihapon vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja aluminiumhydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin PPI:tä käyttäneitä mykofenolaattimofetiili-potilaita niihin jotka eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteen hylkimis- ja menettämisenopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Tiedot tukivat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin. 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 tutkimushenkilöillä, joille oli ensin annettu 4 g

kolestyramiinia kolme kertaa vuorokaudessa neljän vuorokauden ajan (ks. kohdat 4.4 ja 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 mykofenolaattimofetiili annoksia (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 beetaglukuronidaasia 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 %.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

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-∞}-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 mykofenolaattimofetiilia saaneiden potilaiden 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 farmakokineetiikkaan, näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu munuaisten tubulaarisen erityksen mekanismeista) voidaan olettaa johtavan mykofenolihapon fenoliglukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden suurenemiseen. Mykofenolihapon farmakokineetikassa ei ole odotettavissa oleellista muutosta eikä mykofenolaattimofetiiliannosta 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 vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokineetiikkaan 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 mykofenolaattimofetiiliannosten muuttamista sen mukaisesti, että kliininen teho säilyy 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). On kuitenkin suositeltavaa antaa mykofenolaattimofetiili vähintään yksi tunti ennen sevelameerin antamista tai kolme tuntia sen jälkeen, jotta sevelameerin vaikutus mykofenolihapon imeytymiseen olisi mahdollisimman pieni. Mykofenolaattimofetiilin ja fosfaattia sitovien lääkeaineiden samanaikaisesta käytöstä ei sevelameeria lukuun ottamatta ole tietoja.

Takrolimuusi

Kun maksansiirtopotilaille aloitettiin mykofenolaattimofetiilin ja takrolimuusin yhdistelmähoito, ei takrolimuusin samanaikainen anto vaikuttanut merkittävästi mykofenolaattimofetiilin aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon, AUC -arvoon eikä C_{max} -arvoon. Sen sijaan takrolimuusin AUC -arvo suureni noin 20 %, kun takrolimuusia saaville maksansiirtopotilaille annettiin useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa). 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 suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

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 mykofenolaattimofetiilihoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää.

Raskaus:

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 raskaustestitulostulos.

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

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen mykofenolaattimofetiili hoidon 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, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana mykofenolaattimofetiilille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (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).

Imetys

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

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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden ajokykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu seuraavia haittavaikutuksia

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien yhdistelmän käyttöön liittyviä pääasiallisia haittavaikutuksia ovat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. Lisäksi on näyttöä tietuutyypisten infektioiden esiintymistiheyden suurenemisesta (ks. kohta 4.4).

Syövät

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten syöpien, etenkin ihosyöpien, kehittymisen riski on suurentunut potilailla, jotka saavat eri lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiilista, koostuvaa immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa (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.

Ihokarsinoomaa (melanoomaa lukuun ottamatta) esiintyi 3,6 %:lla potilaista ja muita syöpätyyppejä esiintyi 1,1 %:lla potilaista. Kun munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden syöpien ilmaantuvuutta 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 muita immunosuppressantteja saaneiden munuaisensiirtopotilaiden (2 g), sydämen- tai maksansiirtopotilaiden yleisimmät opportunistiset infektiot olivat mukokutaaninen kandidainfektio, sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai oireyhtymä ja *Herpes simplex*. Sytomegaloviruksen aiheuttamaa viremiaa tai oireyhtymää ilmeni 13,5 %:lla potilaista.

Pediatriset potilaat

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

Läkkäät

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

Muut haittavaikutukset

Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät mykofenolaattimofetiiliin ja joita raportoitiin kontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa vähintään yhdellä potilaalla kymmenestä ($\geq 1/10$) ja vähintään useammalla kuin yhdellä sadasta, mutta harvemmalla kuin yhdellä kymmenestä ($\geq 1/100$, $< 1/10$) mykofenolaattimofetiilihoitoa saaneista munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaista (munuaisensiirtopotilaan annostus 2 g vuorokaudessa) on lueteltu seuraavassa taulukossa.

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

Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmissä 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, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Turvotus, kuume, vilunväristykset, kipu, huonovointisuus, voimattomuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	-

	Yleinen	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, veren kreatiniiniarvon suureneminen, veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen, veren ureapitoisuuden suureneminen, veren alkalisen fosfaatin pitoisuuden suureneminen, painonlasku
--	---------	--

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

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoilletulon jälkeen

Mykofenolaattimofetiilin markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutustyytit ovat samankaltaisia kuin kontrolloiduissa munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtotutkimuksissa raportoidut.

Muut markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet (suluissa, silloin kuin ne ovat tiedossa) 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 liittyvää progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on raportoitu immunosuppressiopotilailla mukaan lukien mykofenolaattimofetiilia saaneet potilaat. Agranulosytoosia ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja neutropeniaa on raportoitu, minkä takia mykofenolaattimofetiilihoitoa saavien potilaiden säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Joitakin tapauksia aplastisen anemian ja luuydinlaman esiintymisestä mykofenolaattimofetiilihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ja osa näistä tapauksista johti kuolemaan.

Veri ja imukudos

Puhdasta punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu mykofenolaattimofetiilia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Yksittäisillä mykofenolaattimofetiilillä hoidetuilla potilailla on havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnaista Pelger-Hüetin anomaliaa. Näihin muutoksiin ei liity neutrofiilien toiminnan heikkenemistä. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsien neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. mykofenolaattimofetiilia saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti infektion merkiksi.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Interstitiaalista keuhkosairautta ja keuhkofibroosia on havaittu yksittäisillä potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Jotkut näistä potilaista ovat kuolleet. Lapsilla ja aikuisilla on raportoitu myös keuhkoputkien laajentumaa (esiintyvyys tuntematon).

Yliherkkyys

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

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat

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

Synnynnäiset häiriöt

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

Immuunijärjestelmä

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista 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 haittatapahtumia. Niissä yliannostustapauksissa, joissa ilmoitettiin esiintyneen haittatapahtumia, nämä olivat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

Mykofenolaattimofetiilin yliannostuksen odotetaan voivan aiheuttaa immuunijärjestelmän liiallista lamaantumista ja infektiotalttiuden lisääntymistä sekä luuydinlammia (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, mykofenolaattimofetiilin anto 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 uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA06

Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on voimakas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä, ja tämän vuoksi se estää guanosiinukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyylisiin. T- ja B-lymfosyyttien proliferaatio on oleellisesti 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 annettu mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja suuressa määrin. Mykofenolaattimofetiili muuttuu presysteemisen metabolian avulla kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi. Akuutin hylkimishäiriön suppressiossa munuaisensiirron jälkeen mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivisen vaikutuksen on osoitettu korreloivan mykofenolihappopitoisuuden kanssa. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyötyosuus on mykofenolihapon AUC-arvon perusteella keskimäärin 94 % suhteessa laskimoon annettuun annokseen. 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 mykofenolihappopitoisuuden havaitaan tavallisesti suurenevan toissijaisesti enterohepaattisen uudelleenkierron tuloksena noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Samanaikaiseen kolestyramiinin (4 g kolme kertaa vuorokaudessa) antoon liittyy mykofenolihapon AUC-arvon pieneneminen 40 %, mikä osoittaa, että enterohepaattista uudelleenkiertoa on merkittävässä määrin.

Mykofenolihappo sitoutuu kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina 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 asyyli-glukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyli-glukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

Eliminaatio

Lääkeaineesta vain lähes olemattoman pieni määrä erittyy virtsaan mykofenolihappona (alle 1 % annoksesta). Suun kautta annettu radioaktiivisesti merkitty mykofenolaattimofetiiliannos on jäljitettävissä täysin: 93 % annetusta annoksesta todettiin virtsasta ja 6 % ulosteesta. Suurin osa annetusta annoksesta (noin 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon fenoliglukuronidina.

Kliinisessä käytössä mitatuilla 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 elinsiirrosta) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaiden 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 tutkimushenkilöä/ryhmä) mykofenolihapon keskimääräinen AUC-arvo oli plasmassa 28–75 % suurempi vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²) kuin normaaleilla terveillä tutkimushenkilöillä tai lievempää munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla tutkimushenkilöillä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräinen AUC-arvo oli kuitenkin kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin normaaleilla terveillä tutkimushenkilöillä tai lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla, mikä on yhdenmukaista sen kanssa, mitä tiedetään mykofenolihapon fenoliglukuronidin munuaiseleminaatista. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa antoa vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista sydämen- tai maksansiirtopotilaista ei ole tietoja saatavina.

Munuaissirteen toiminnan viivästyminen

Jos potilaan munuaissirteen toiminta on siirtoleikkauksen jälkeen alkanut viiveellä, mykofenolihapon keskimääräiset AUC_{0-12h}-arvot olivat verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan

viivästymistä ei esiinny. Plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräiset AUC_{0-12h}-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa suuremmat kuin potilailla, joilla siirteen 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 parenkyymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon tutkituilla alkoholimaksakirroosipotilailla. Maksasairauden vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse maksataudista. Vaikutus voi kuitenkin olla erilainen, jos maksataudin vallitsevana oireena ovat sappiteiden vauriot, kuten primaarisessa biliaarisessa kirroosissa.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä parametreja tutkittiin 49 lapsipotilaalla, joille oli tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa sekä heti munuaisensiirron jälkeen että myöhemmin. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samankaltaisia kaikissa ikäryhmissä sekä heti munuaisensiirron jälkeen että myöhemmin.

Iäkkäät

Mykofenolaattimofetiilin farmakokineettisiä ominaisuuksia ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Mykofenolaattimofetiilin (1 g kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonogestreeliä (0,05–0,15 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeeniä (0,05–0,10 mg), samanaikaisen annon vaikutusta tutkittiin kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan 18 naisella, joilla ei ollut siirrettä (ja jotka eivät käyttäneet muita immunosuppressiivisia lääkkeitä). Tutkimus osoitti, ettei mykofenolaattimofetiilillä ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja progesteronin pitoisuudet seerumissa eivät muuttuneet merkittävästi. 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}) verrattuna munuaisensiirtopotilaan altistukseen suositellulla 2 g/vrk:n hoitoannoksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) verrattuna sydämensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla hoitoannoksella 3 g vuorokaudessa.

Kaksi geenitoksisuuskoetta (hiiren lymfoomakoe *in vitro* ja hiiren luuytimen mikrotumakoe *in vivo*) osoitti mykofenolaattimofetiilin voivan aiheuttaa poikkeavuuksia kromosomeihin. Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen

nukleotidisynteesin estoon. Muissa geenimutaatioiden havaitsemiseksi tehdyissä kokeissa *in vitro* ei havaittu geenitoksista vaikutusta.

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg/vrk. Tällä annostuksella systeeminen altistus on 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 mg/kg/vrk aiheutti jälkeläisten ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia (mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia), vaikka emoon ei kohdistunut toksisuutta. 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 altistukseen verrattuna. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen liittyvissä parametreissa ei havaittu emoilla eikä seuraavassa sukupolvessa.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa havaittiin sikiöiden resorptiota ja epämuodostumia, kun rottien annos oli 6 mg/kg/vrk ja kaniinien 90 mg/kg/vrk. Rottasikiöiden epämuodostumia olivat mm. silmien ja alaleuan puuttuminen ja vesipää, ja kaniinisikiöiden epämuodostumia olivat mm. verenkierroelinten ja munuaisten poikkeavuudet, kuten sydämen sijainti rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijainti sekä pallea- ja napatyry. Emoihin ei kohdistunut toksisuutta. Näillä annostuksilla 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. Ks. kohta 4.6.

Rotalla, hiirellä, koiralla ja apinalla tehdyissä toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin vaikuttavan ensisijaisesti verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Näitä vaikutuksia ilmeni, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus munuaisensiirtopotilaiden suositellulla 2 g:n vuorokausiannostuksella. Koiralla havaittiin ruoansulatuselimistöön kohdistuvia vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin suositelluilla annoksilla syntyvä kliininen altistus. Apinalla havaittiin suurimmalla annoksella (systeeminen altistus sama tai suurempi kuin kliininen altistus) kehittyvän ruoansulatuselimistöön ja munuaisiin kohdistuvia, elimistön kuivumisen kanssa yhdenmukaisia, vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin ei-kliininen toksisuusprofiili vaikuttaa olevan yhdenmukainen ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittujen haittatapahtumien kanssa. Kliinisistä tutkimuksista saadaankin nyt ihmispotilaille merkityksellisempää turvallisuustietoa (ks. kohta 4.8).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mycophenolate Mofetil Accord 500 mg tabletit:

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni (K-90)

Hydroksipropyyliselluloosa

Puhdistettu talkki

Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste:
Hypromelloosi 6 cps
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Indigokarmiini-alumiinilakka (E132)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Puhdistettu talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä läpipainolevyt ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Mycophenolate Mofetil Accord -valmiste on saatavana 50, 150 ja 250 tabletin läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Mycophenolate Mofetil Accord 500 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu valkoisiin, läpikuultamattomasta PVC/PVdC-alumiinista valmistettuihin läpipainolevyihin, jotka ovat pahvikotelossa. Pakkaus sisältää pakkausselosteen.

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

23181

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18. tammikuuta 2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.06.2020