

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myfortic 180 mg enterotabletti

Myfortic 360 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen enterotabletti.

Valmisteen kuvaus:

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

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

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

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

Läkkäät henkilöt

Läkkäille potilaille suositeltu annos on 720 mg kahdesti vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

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

Maksan vajaatoimintapotilaat

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

Hoito hylkimisreaktioiden aikana

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

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teratogeeniset vaikutukset

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

Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

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

Katso miesten ehkäisyohjeet kohdasta 4.6.

Koulutusmateriaali

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mykofenolihapon ja muiden lääkevalmisteiden välillä on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia:

Asikloviiri ja gansikloviiri

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

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

Mahalaukkua suojaavat aineet:

Magnesiumia ja alumiinia sisältävät antasidit:

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

Protonipumppuinhibiittorit:

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

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

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

Kolestyramiini ja sappihappoja sitovat lääkeaineet

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

Siklosporiini

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

Takrolimuusi:

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

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

Elävät heikennetyt rokotteet

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

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

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

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

Mykofenolaatti on voimakas teratogeeni, jolle altistumiseen raskauden aikana liittyy kohonnut keskenmenojen ja synnyntäisten epämuodostumien riski:

- Keskenmenoja on raportoitu 45–49 % :lla mykofenolaattimofetiilille altistuneista raskaana olevista naisista verrattuna 12–33 % :n esiintyvyyteen kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia.
- Kirjallisuudesta löytyvien raporttien mukaan epämuodostumia ilmeni 23–27 % :lla elävänä syntyneistä lapsista, jotka olivat altistuneet mykofenolaattimofetiilille kohdussa (verrattuna 2–3 % :iin elävänä syntyneistä lapsista koko väestössä ja noin 4–5 % :iin elävänä syntyneistä lapsista kiinteän elinsiirteen saajilla, jotka olivat saaneet muuta immunosuppressiivista hoitoa kuin mykofenolaattimofetiilia).

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

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

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

Yksittäistapauksissa on raportoitu myös seuraavia epämuodostumia:

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

Lisääntymistoksisuutta on havaittu eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

Miehet

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset sisältävät kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet lääkkeen aiheuttamat haitalliset reaktiot.

Maligniteetit

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

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

Opportunistiset infektiot

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

Iäkkäät henkilöt

Haittavaikutusten riski yleensä voi olla suurentunut iäkkäillä potilailla immunosuppression vuoksi.

Muut haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on jaoteltu seuraavien luokkien mukaisesti:

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

Taulukko 1

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

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

*haittatapahtuma raportoitu vain yhdellä potilaalla (n=372)

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

Markkinoille tulon jälkeisinä haittavaikutuksina on tunnistettu ihottuma ja agranulosytoosi.

Lisäksi seuraavat haittavaikutukset katsotaan mykofenolihapojohdannaisten luokkavaikutuksiksi:

Infektiot:

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

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

Veri ja imukudos:

Neutropenia, pansytopenia

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

Immuunijärjestelmä

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

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

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

Ruoansulatuselimistö:

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

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat:

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

Synnynnäiset häiriöt:

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet ATC-koodi: L04AA06.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

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

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

* mediaaniarvo

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat ja nuoret

Myforticin käytöstä lapsilla ja nuorilla on rajoitetusti tietoa. Taulukossa 2 esitetään keskimääräinen (keskihajonta) mykofenolihapon farmakokinetiikka stabiileilla lapsipotilailla (iältään 5-16 vuotta), joille on tehty munuaisensiirto ja jotka saavat immunosuppressiohoitoa siklosporiinilla. Annoksella 450 mg/m² mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli vastaava 720 mg Myforticia saavilla aikuisilla mitatun kanssa. Mykofenolihapon keskimääräinen näennäinen puhdistuma oli noin 6,7 l/h/m².

Sukupuoli

Myforticin farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä sukupuolesta johtuvia eroja.

Ikäkkäät henkilöt

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Maissitärkkelys

Povidoni

Krospovidoni

Laktoosi, vedetön

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti.

180 mg enterotabletin päällyste

Hypromelloosiftalaatti

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Indigokarmiini (E 132)

360 mg enterotabletin päällyste

Hypromelloosiftalaatti

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

360 mg enterotablettien pakkauskoot ovat: 50, 100, 120 tai 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

180 mg enterotabletti: 18944

360 mg enterotabletti: 18945

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. huhtikuuta 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.12.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Myfortic 180 mg enterotabletter

Myfortic 360 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 180 mg respektive 360 mg mykofenolsyra (som mykofenolatnatrium)

Hjälpämne med känd effekt:

180 mg enterotablett: Vattenfri laktos: 45 mg per tablett.

360 mg enterotablett: Vattenfri laktos: 90 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad enterotablett.

180 mg: Ljusgrön, filmdragerad, rund tablett med fasad kant och präglad "C" på ena sidan.

360 mg: Ljust orangeröd, filmdragerad, oval tablett och präglad "CT" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Myfortic är indicerat som profylax mot akut transplantatavstötning hos vuxna patienter efter njurtransplantation. Myfortic ska användas i kombination med ciklosporin och kortikosteroider.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Myfortic ska inledas och pågå under ledning av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling i samband med organtransplantation.

Dosering

Rekommenderad dos är 720 mg två gånger dagligen (1440 mg per dag). Denna dos av mykofenolatnatrium motsvarar 1 g mykofenolatmofetil två gånger dagligen (2 g per dag) uttryckt i mykofenolsyra (MPA)-ekvivalenter.

För ytterligare information om motsvarande terapeutiska doser av mykofenolatnatrium och mykofenolatmofetil, se avsnitt 4.4 och 5.2.

Initialdosen av Myfortic bör ges inom 72 timmar efter transplantationen.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar har inte fastställts. Begränsade farmakokinetiska data för barn som njurtransplanterats finns tillgängliga (se avsnitt 5.2).

Äldre

Rekommenderad dos hos äldre är 720 mg två gånger dagligen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med fördröjd funktionsstart i njurtransplantatet, postoperativt, behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2). Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet $<25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ska följas noggrant och dygnsdosen Myfortic ska inte överstiga 1440 mg.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos njurtransplanterade patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Behandling under transplantatavstötning

Avstötning av njurtransplantatet leder inte till förändringar i farmakokinetiken för MPA. Avbrott i behandlingen eller dosjustering är inte nödvändig.

Administreringssätt

Myfortic kan tas oberoende av måltid, men patienten måste välja att antingen ta dosen vid måltid eller mellan måltiderna och sedan fortsätta med det valda alternativet, för att absorptionen ska förbli densamma (se avsnitt 5.2).

Myfortic enterotabletter bör inte krossas eftersom det magsaftsresistenta höljet då förstörs. I de fall när det är nödvändigt att krossa Myfortic tabletter, undvik inandning av pulvret eller direktkontakt av pulvret på hud och slemhinnor. Vid sådan kontakt ska det berörda området tvättas noggrant med tvål och vatten; ögonen sköljs med rent vatten. Detta på grund av mykofenolats teratogena effekter.

4.3 Kontraindikationer

Myfortic ska inte användas av patienter som är överkänsliga mot mykofenolatnatrium, mykofenolsyra eller mykofenolatmofetil eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).

Myfortic ska inte ges till fertila kvinnor som inte använder mycket effektiva preventivmedelsmetoder.

Behandling med Myfortic ska inte påbörjas hos fertila kvinnor utan att ett negativt graviditetstest utesluter oavsiktlig användning under graviditet (se avsnitt 4.6).

Myfortic ska inte användas vid graviditet såvida det inte finns någon annan lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning (se avsnitt 4.6).

Myfortic ska inte ges till ammande kvinnor (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter, som får immunsuppressiv behandling med en kombination av flera läkemedel, inkluderat Myfortic, har ökad risk att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt på huden (se avsnitt 4.8). Risken tycks vara relaterad till den immunsuppressiva behandlingens intensitet och duration snarare än till användning av något specifikt preparat. För att minimera risken för hudcancer rekommenderas att begränsa sol- och UV-ljusexponering genom att bära skyddande klädsel och använda solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

Patienter som får Myfortic ska instrueras att omedelbart rapportera tecken på infektion, oväntade blåmärken, blödning eller andra tecken på benmärgssuppression.

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel löper ökad risk för opportunistiska infektioner (virala, bakteriella, svamp- och protozoiska infektioner), dödliga infektioner och sepsis (se avsnitt 4.8). De opportunistiska infektionerna omfattar bl a BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Dessa infektioner har ofta ett samband med

en hög immunosuppressiv belastning, och kan leda till allvarliga tillstånd eller dödlig utgång. Detta bör läkare överväga som differentialdiagnoser av immunosupprimerade patienter där njurfunktion eller neurologiska symtom försämras.

Det har förekommit rapporter med hypogammaglobulinemi i samband med återkommande infektioner hos patienter som får Myfortic i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel. I vissa av dessa fall har byte från MPA-derivat till ett alternativt immunosuppressivt läkemedel resulterat i normaliserade nivåer av serum-IgG. Patienter som får Myfortic och som utvecklar återkommande infektioner bör få nivån av immunglobulin i serum mätt. Vid ihållande, kliniskt relevant hypogammaglobulinemi bör lämplig klinisk åtgärd övervägas med hänsyn tagen till de potenta cytostatiska effekterna som mykofenolsyra har på T- och B-lymfocyter.

Det har förekommit rapporter med bronkiektasi hos patienter som fått Myfortic i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel. I vissa av dessa fall har byte från MPA-derivat till annat immunosuppressivt läkemedel resulterat i förbättring av respiratoriska symtom. Risken med bronkiektasi kan kopplas till hypogammaglobulinemi eller till en direkt effekt på lungorna. Det har också förekommit enstaka rapporter på interstitiell lungsjukdom (se avsnitt 4.8). Hos patienter som utvecklar ihållande pulmonella symtom såsom hosta och dyspné rekommenderas undersökning för att upptäcka eventuell underliggande interstitiell lungsjukdom.

Reaktivering av hepatit B (HBV) eller hepatit C (HCV) har rapporterats hos patienter som behandlats med immunosuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolsyra(MPA)-derivaten Myfortic och mykofenolatmofetil (MMF). Monitorering av kliniska och laboratoriska tecken på aktiv HBV- eller HCV-infektion rekommenderas hos infekterade patienter.

Fall av ren erythrocytopeni (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med MPA-derivat (mykofenolatmofetil och mykofenolatnatrium inkluderat) i kombination med andra immunosuppressiva läkemedel. Mekanismen för MPA-derivatinducerad PRCA är okänd. PRCA kan försvinna med dosreduktion eller om behandlingen upphör. Hos transplanterade ska förändringar i Myfortic-behandlingen endast ske under övervakning för att minimera risken för transplantatavstötning (se avsnitt 4.8).

Patienter som får Myfortic ska regelbundet kontrolleras med avseende på blodrubbningsraster (t ex neutropeni eller anemi – se avsnitt 4.8), vilken kan ha samband med själva mykofenolsyran (MPA), samtidig medicinering, virusinfektion eller en kombination av dessa orsaker. Patienter som behandlas med Myfortic ska kontrolleras med fullständigt blodstatus en gång per vecka under den första månaden, varannan vecka under andra och tredje behandlingsmånaden och därefter en gång per månad under resten av det första året. Om blodrubbningsraster uppkommer (t ex neutropeni med absolut antal neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$ eller anemi) bör man överväga att göra ett avbrott eller avsluta behandlingen med Myfortic.

Patienterna bör upplysas om att vaccination, under behandling med MPA, kan vara mindre effektiv och användning av levande, försvagat vaccin ska undvikas (se avsnitt 4.5). Vaccination mot influensa kan vara värdefullt. Förskrivare bör följa nationella riktlinjer för influensavaccination.

Eftersom MPA-derivat har satts i samband med en ökad incidens av negativa effekter i mag-tarmkanalen, inkluderande sällsynta fall av sår i mage-tarmsystemet, blödningar och perforation, ska Myfortic ges med försiktighet till patienter med aktiv, allvarlig sjukdom i mag-tarmkanalen.

Det rekommenderas att Myfortic inte administreras samtidigt med azatioprin eftersom samtidig administrering av dessa läkemedel inte har utvärderats.

Eftersom mykofenolsyra (som natriumsalt; Myfortic) och mykofenolatmofetil (CellCept) har olika farmakokinetiska profiler bör inte dessa läkemedel bytas ut mot eller ersätta varandra godtyckligt. Myfortic har administrerats tillsammans med kortikosteroider och ciklosporin.

Det finns begränsad erfarenhet av dess användning tillsammans med induktionsterapier som t ex anti-T-lymfocytglobulin eller basiliximab. Effekt och säkerhet vid användning av Myfortic tillsammans med andra immunsuppressiva medel (t ex takrolimus) har inte undersökts.

Myfortic innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Samtidig administrering av Myfortic och läkemedel som påverkar den enterohepatiska cirkulationen, t ex kolestyramin eller aktivt kol, kan resultera i subterapeutisk systemexponering och minskad effekt.

Myfortic är en IMPDH-hämmare (inosinmonofosfatdehydrogenashämmare). Därför bör läkemedlet undvikas hos patienter med sällsynt ärftlig brist på hypoxantin-guanin-fosforibosyl-transferas (HGPR) som Lesch-Nyhans och Kelley-Seegmillers syndrom.

Behandling med Myfortic bör inte påbörjas förrän ett negativt graviditetstest har utförts. Effektiv antikonception måste användas innan behandling med Myfortic påbörjas, under behandling med Myfortic och under 6 veckor efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

Teratogena effekter

Mykofenolat är en stark human teratogen. Spontan abort (frekvens på 45 till 49 %) och medfödda missbildningar (uppskattad frekvens på 23 till 27%) har rapporterats efter exponering av mykofenolatmofetil under graviditet. Myfortic är därför kontraindicerat vid graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling för att förebygga transplantatavstötning. Fertila kvinnliga patienter måste upplysas om riskerna och följa rekommendationerna i avsnitt 4.6. (t.ex. preventivmetoder, graviditetstest) före, under och efter behandling med Myfortic. Läkare ska säkerställa att kvinnor som tar mykofenolat förstår risken för skador på barnet, behovet av effektiva preventivmedel och behovet av att omedelbart konsultera sin läkare om det finns risk för graviditet.

Preventivmedel (se avsnitt 4.6)

På grund av robusta kliniska bevis som visar på en hög risk för missfall och medfödda missbildningar när mykofenolatmofetil används vid graviditet ska alla åtgärder vidtas för att undvika graviditet under behandling. Därför måste fertila kvinnor använda minst en tillförlitlig form av preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan Myfortic-behandlingen startar, under behandlingen och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra för att minska risken för misslyckad preventivmedelsanvändning och oavsiktlig graviditet.

Råd om preventivmedel för män finns i avsnitt 4.6.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa patienter att undvika fetal exponering för mykofenolat och för att tillhandahålla ytterligare viktig säkerhetsinformation kommer innehavaren av godkännandet för försäljning att tillhandahålla utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal. Utbildningsmaterialet förstärker varningarna om mykofenolats teratogenicitet, ger råd om preventivmedelsanvändning innan behandlingen påbörjas samt ger vägledning om behovet av graviditetstester. Fullständig patientinformation om risken för fosterskador och de graviditetsförebyggande åtgärderna ska ges av läkare till fertila kvinnor liksom till manliga patienter i tillämpliga fall.

Ytterligare försiktighetsåtgärder

Patienterna får inte lämna blod under behandlingen eller under minst 6 veckor efter det att behandlingen med mykofenolat upphört. Män får inte donera sperma under behandlingen och under minst 90 dagar efter det att behandlingen med mykofenolat upphört.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande interaktioner har rapporterats mellan mykofenolsyra (MPA) och andra läkemedel.

Aciklovir och ganciklovir

Risken för benmärgssuppression hos patienter som får både Myfortic och aciklovir eller ganciklovir har inte studerats. Ökade nivåer av mykofenolsyraglukuronid (MPAG) och aciklovir/ganciklovir kan förväntas när aciklovir/ganciklovir och Myfortic administreras samtidigt, möjligen som ett resultat av kompetition om den tubulära utsöndringsvägen. Ändringarna i MPAGs farmakokinetik är osannolikt av klinisk betydelse hos patienter med normal njurfunktion. Vid nedsatt njurfunktion finns risk för förhöjda koncentrationer av MPAG och aciklovir/ganciklovir i plasma varför dosrekommendationerna för aciklovir/ganciklovir bör följas och patienterna noggrant bör observeras.

Gastroprotektiva läkemedel

Antacida innehållande magnesium och aluminium: AUC och C_{max} för MPA har visats minska med cirka 37 % respektive 25 %, när en enstaka dos antacida innehållande magnesium-aluminium ges samtidigt med Myfortic. Enstaka doser av antacida innehållande magnesium-aluminium kan användas periodvis för behandling av tillfällig dyspepsi. Kontinuerlig, daglig användning av antacida innehållande magnesium-aluminium tillsammans med Myfortic rekommenderas inte på grund av risken för minskad exponering av mykofenolsyra och reducerad effekt.

Protonpumpshämmare: Ingen förändring i MPAs farmakokinetik observerades hos friska frivilliga efter samtidig administrering av Myfortic och pantoprazol när 40 mg getts två gånger dagligen under fyra föregående dagar. Inga data avseende andra protonpumpshämmare givna med hög dos finns tillgängliga.

Orala antikonceptionsmedel

Interaktionsstudier med mykofenolatmofetil och orala antikonceptionsmedel tyder inte på någon interaktion. Utifrån MPAs metabola profil borde inga interaktioner förväntas mellan Myfortic och orala antikonceptionsmedel.

Kolestyramin och läkemedel som binder gallsyror

Försiktighet ska iakttas vid samtidig medicinering med läkemedel som binder gallsyror, t ex resiner eller aktivt kol för oralt bruk, eftersom det finns risk för att effekten av Myfortic kan reduceras.

Ciklosporin

Någon påverkan på farmakokinetiken av ciklosporin vid steady-state dosering av Myfortic kunde inte visas, hos stabila njurtransplanterade patienter. Det har visats att när ciklosporin ges tillsammans med mykofenolatmofetil reduceras exponeringen av MPA. När ciklosporin ges tillsammans med Myfortic kan koncentrationen av MPA också minska (med cirka 20 %, enligt extrapolering från data för mykofenolatmofetil) men den exakta graden av minskning är okänd eftersom interaktionen inte har studerats. Den rekommenderade dosen av Myfortic förändras dock inte av denna interaktion, eftersom effektstudierna genomfördes i kombination med ciklosporin. Vid avbrytande eller utsättande av ciklosporin ska dosen MPA ånyo bedömas beroende på typ av immunsuppressiv terapi.

Takrolimus

I en kalcineurin-cross-over-studie bestämdes Myfortics farmakokinetik vid steady state hos stabila njurtransplanterade patienter vid såväl Sandimmun Neoral-behandling som vid takrolimus-behandling. Genomsnittlig AUC för MPA var 19 % högre (90 % CI: -3, +47) vid takrolimus-behandling jämfört med Sandimmun Neoral-behandling. Omvänt var genomsnittlig AUC för MPAG cirka 30 % lägre (90 % CI: 16, 42) vid takrolimus-behandling jämfört med vid Sandimmun Neoral-behandling. Dessutom fördubblades MPA AUC variabiliteten för enskild patient när Sandimmun Neoral-behandling ersattes med takrolimus-behandling. Läkare bör vara medvetna om denna ökning både för MPA AUC och variabilitet och justering av Myfortic-dosen bör styras av den kliniska situationen. Noggrann klinisk övervakning bör utföras när ett byte från en kalcineurinhämmare till en annan planeras.

Levande försvagade vacciner

Levande vacciner ska inte ges till patienter med nedsatt immunförsvar. Antikroppssvaret på andra vacciner kan vara reducerat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Graviditet under tiden mykofenolat används måste undvikas. Därför måste fertila kvinnor använda minst en form av tillförlitligt preventivmedel (se avsnitt 4.3) innan Myfortic-behandlingen startar, under behandling och under sex veckor efter avslutad behandling, såvida inte avhållsamhet väljs som preventivmetod. Två kompletterande former av preventivmedel samtidigt är att föredra.

Graviditet

Myfortic är kontraindicerat under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling tillgänglig för att förebygga avstötning av transplantatet. Behandlingen ska inte påbörjas utan att resultatet från ett negativt graviditetstest uppvisats för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

Fertila kvinnliga patienter måste upplysas om den ökade risken för missfall och medfödda missbildningar i början av behandlingen och måste få råd om hur graviditet förebyggs och planeras.

Innan behandling med Myfortic påbörjas ska fertila kvinnor ha två negativa graviditetstest från serum eller urin med en känslighet på minst 25 mIU/ml för att utesluta att ett foster oavsiktligt exponeras för mykofenolat. Det rekommenderas att det andra testet ska göras 8–10 dagar efter det första testet. Vid transplantation från en avliden donator, om det inte är möjligt att genomföra två tester med 8–10 dagars mellanrum innan behandlingen startar (på grund av tidpunkten för tillgång av transplantatorgan), måste ett graviditetstest göras direkt innan behandlingen startar och ett ytterligare test 8–10 dagar senare. Graviditetstester ska upprepas vid kliniskt behov (t.ex. om uppehåll av användning av preventivmedel har rapporterats). Resultaten av alla graviditetstester ska diskuteras med patienten. Patienterna ska instrueras att omedelbart kontakta sin läkare vid konstaterad graviditet.

Mykofenolat är en stark human teratogen, med ökad risk för spontanaborter och medfödda missbildningar i händelse av exponering under graviditet:

- Spontana aborter har rapporterats hos 45 till 49 % av gravida kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil, jämfört med en rapporterad frekvens mellan 12 och 33 % hos organtransplanterade patienter som behandlats med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil.
- Baserat på litteraturreporter förekom missbildningar hos 23 till 27 % av levande födda foster hos kvinnor som exponerats för mykofenolatmofetil under graviditeten (jämfört med 2 till 3 % av levande födda i den totala befolkningen och cirka 4 till 5 % hos levande födda barn till organtransplanterade patienter behandlade med andra immunsuppressiva medel än mykofenolatmofetil).

Medfödda missbildningar, inklusive rapporter om multipla missbildningar, har observerats efter marknadsintroduktionen hos barn till patienter som exponerats för Myfortic i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel under graviditeten. Följande missbildningar var de oftast rapporterade:

- öronmissbildningar (t.ex. att ytterörat är missbildat eller saknas), atresi av yttre hörselgången (mellanörat)
- missbildningar i ansiktet såsom kluven läpp, gomspalt, mikrognati och orbital hypertelorism
- ögonmissbildningar (t.ex. kolobom)
- kongenital hjärtsjukdom såsom förmaks- och kammarseptumdefekter
- missbildningar av fingrarna (t.ex. polydaktyli, syndaktyli)
- trakeoesofageala missbildningar (t.ex. esofagusatresi)
- missbildningar i nervsystemet såsom spina bifida
- missbildningar på njurarna.

Dessutom har det förekommit enstaka rapporter om följande missbildningar:

- mikroftalmi
- kongenital choroid plexus cysta
- septum pellucidum agenesi

- agenesi av olfaktoriska nerver.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Män

Begränsade kliniska data tyder inte på en ökad risk för missbildning eller missfall efter att fadern exponerats för mykofenolatmofetil.

Mykofenolsyra (MPA) är en stark teratogen. Det är inte känt om MPA finns i sädesvätska. Beräkningar baserade på djurdata visar att den maximala mängden MPA som möjligen skulle kunna överföras till kvinnan är så liten att det är osannolikt att det har någon effekt. Mykofenolat har visats vara genotoxiskt i djurstudier vid koncentrationer som endast med liten marginal överskrider den terapeutiska exponeringen för människa så risken för genotoxiska effekter på spermier kan inte helt uteslutas.

Därför rekommenderas följande försiktighetsåtgärder: sexuellt aktiva manliga patienter eller deras kvinnliga partners rekommenderas att använda tillförlitliga preventivmedel under tiden den manliga patienten behandlas och i minst 90 dagar efter att mykofenolat avslutats. Fertila manliga patienter ska göras medvetna om och diskutera de potentiella riskerna med att bli far med kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal.

Amning

MPA utsöndras i mjölk hos lakterande råttor. Det är okänt huruvida Myfortic utsöndras i bröstmjölks hos människa. På grund av risken för allvarliga biverkningar av MPA hos barn som ammas är Myfortic kontraindicerat för ammande kvinnor (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga specifika studier har utförts med Myfortic hos människor för att utvärdera effekt på fertilitet. I en studie sågs inga effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg respektive 20 mg/kg (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Verkningsmekanismen och den farmakodynamiska profilen samt rapporterade biverkningar visar att sådan effekt är osannolik.

4.8 Biverkningar

Följande önskade effekter omfattar biverkningar som rapporterats i kliniska studier:

Maligniteter

Patienter, som får kombinationsbehandling med immunsuppressiva läkemedel, inklusive mykofenolsyra (MPA), har ökad risk att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt på huden (se avsnitt 4.4). Lymfoproliferativ sjukdom eller lymfom utvecklades hos 2 nytransplanterade patienter (0,9%) och hos 2 underhållsbehandlade patienter (1,3%) som fått Myfortic i upp till 1 år. Hudcancer (exklusive melanom) förekom hos 0,9% av de nytransplanterade patienterna och hos 1,8% av de underhållsbehandlade patienterna som fick Myfortic i upp till 1 år. Andra typer av maligniteter uppträdde hos 0,5% av de nytransplanterade patienterna och hos 0,6% av de underhållsbehandlade patienterna.

Opportunistiska infektioner

Risken för opportunistiska infektioner ökar för alla transplanterade patienter. Risken ökar med den totala immunsuppressiva belastningen (se avsnitt 4.4). De vanligaste opportunistiska infektionerna hos njurtransplanterade patienter, som fått Myfortic tillsammans med andra immunsuppressiva läkemedel i kontrollerade kliniska studier hos nytransplanterade patienter som följts i 1 år, var cytomegalovirus (CMV), candidainfektion och herpes simplex. CMV-infektion (serologi, viremi eller sjukdom)

rapporterades hos 21,6% av nytransplanterade respektive 1,9 % av underhållsbehandlade njurtransplanterade patienter.

Äldre

Äldre patienter har generellt sett en ökad risk för biverkningar av immunsuppressiva läkemedel.

Andra biverkningar

Tabell 1 nedan omfattar biverkningar som möjligen eller sannolikt är relaterade till Myfortic och som rapporterats i de kontrollerade kliniska studierna på njurtransplanterade patienter som fick Myfortic i dosen 1440 mg per dygn under 12 månader tillsammans med ciklosporin och kortikosteroider. Listan följer MedDRA-databasen om klassificering av organsystem.

Biverkningar är listade enligt följande kategorier:

Mycket vanlig	($\geq 1/10$)
Vanlig	($\geq 1/100$ och $< 1/10$)
Mindre vanlig	($\geq 1/1\ 000$ och $< 1/100$)
Sällsynt	($\geq 1/10\ 000$ och $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynt	($< 1/10\ 000$)

Tabell 1

Infektioner och infestationer	
Mycket vanlig	Virusinfektioner, bakterieinfektioner, svampinfektioner
Vanlig	Övre luftvägsinfektioner, lunginflammation
Mindre vanlig	Sårinfektion, sepsis*, osteomyelit*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Mindre vanlig	Hudpapillom*, basalcells cancer*, Kaposi sarkom*, lymfoproliferativ sjukdom, skivepitel cancer*
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanlig	Leukopeni
Vanlig	Anemi, trombocytopeni
Mindre vanlig	Lymfopeni*, neutropeni*, lymfadenopati*

Metabolism och nutrition	
Mycket vanlig	Hypokalcemi, hypokalemi, hyperurikemi
Vanlig	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Mindre vanlig	Anorexi, hyperlipidemi, diabetes mellitus*, hyperkolesterolemi*, hypofosfatemi
Psykiska störningar	
Vanlig	Ängest
Mindre vanlig	Abnorma drömmar*, vanföreställd perception*, sömnlöshet*
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanlig	Yrsel, huvudvärk
Mindre vanlig	Tremor
Ögon	
Mindre vanlig	Konjunktivit*, dimsyn*
Hjärtat	
Mindre vanlig	Takykardi, ventrikulära extrasystolier
Blodkärl	
Mycket vanlig	Hypertoni,
Vanlig	Hypotoni
Mindre vanlig	Lymfocele*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanlig	Hosta, dyspné
Mindre vanlig	Interstitiell lungsjukdom, lungstas*, väsande andning*, lungödem*
Magtarmkanalen	
Mycket vanlig	Diarré
Vanlig	Uppspänd buk, buksmärta, förstoppning, dyspepsi, flatulens, gastrit, illamående, kräkningar
Mindre vanlig	Ömhet i buken, gastrointestinal blödning, rapning, dålig andedräkt*, ileus*, munsår*, esofagit*, subileus*, missfärgning av tunga*, muntorrhet*, gastroesofagal reflux*, gingivahyperplasi*, pankreatit, obstruktion i ductus parotideus*, peptiskt sår*, peritonit*
Lever och gallvägar	
Vanlig	Onormala leverfunktionsvärden
Hud och subkutan vävnad	
Vanlig	Akne, klåda
Mindre vanlig	Alopecia
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanlig	Artralgi
Vanlig	Myalgi
Mindre vanlig	Artrit*, ryggsmärta*, muskeltkramper
Njurar och urinvägar	
Vanlig	Förhöjt kreatininvärde
Mindre vanlig	Hematuri*, njurtubilinekros*, urinrörsförträngning
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanlig	Impotens*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanlig	Asteni, trötthet, perifert ödem, pyrexia
Mindre vanlig	Influensaliknande sjukdom, ödem i benen*, smärta, rigor*, törst*, svaghet*
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanlig	Blåmärken*

* Händelse rapporterad från endast en patient (av 372).

Anmärkning: njurtransplanterade patienter behandlades med 1440 mg Myfortic dagligen i upp till ett år. Biverkningsmönstret var likartat hos både den nytransplanterade patientpopulationen och den

underhållsbehandlade patientpopulationen, men frekvensen tenderade att vara lägre hos de underhållsbehandlade patienterna.

Utslag och agranulocytos har identifierats som biverkningar från erfarenhet efter att läkemedlet börjat marknadsföras.

Ytterligare biverkningar som kan tillskrivas MPA-derivat som klasseffekt är följande:

Infektioner och infestationer: Allvarliga, ibland livshotande infektioner, inklusive meningit, infektiös endokardit, tuberkulos och atypisk mykobakteriell infektion. Fall av BK-virus associerad nefropati och JC-virus associerad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats hos patienter behandlade med immunsuppressiva läkemedel, inklusive Myfortic (se avsnitt 4.4).

Blodet och lymfsystemet: Neutropeni, pancytopeni.

Fall av ren erytrocyt aplasi (Pure Red Cell Aplasia; PRCA) har rapporterats hos patienter som behandlats med MPA-derivat (se avsnitt 4.4).

Immunsystemet: Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får Myfortic i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Det har förekommit enstaka rapporter om interstitiell lungsjukdom hos patienter som behandlats med Myfortic i kombination med andra immunsuppressiva läkemedel. Det har även förekommit rapporter om bronkiektasi vid kombination med andra immunsuppressiva läkemedel.

Isolerade fall av onormal neutrofil morfologi, inklusive förvärvad Pelger-Huet anomali, har observerats hos patienter som behandlats med MPA-derivat. Dessa förändringar är inte förknippade med försämrad neutrofil funktion. Dessa förändringar kan tyda på en ”vänsterförskjutning” (”left shift”) i mognaden av neutrofiler vid hematologiska undersökningar, vilket av misstag kan tolkas som ett tecken på infektion hos immunsupprimerade patienter såsom patienter som får Myfortic.

Magtarmkanalen: Kolit, CMV-gastrit, tarmperforation, magsår, duodenalsår.

Graviditet, tillstånd post-partum och under perinatalperioden: Fall av spontanabort har rapporterats hos patienter som exponerats för mykofenolat, framför allt under första trimestern (se avsnitt 4.6).

Medfödda skador: Efter marknadsintroduktionen har medfödda missbildningar observerats hos barn till patienter som exponerats för mykofenolat i kombination med andra immunsuppressiva medel, (se avsnitt 4.6).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Avsiktig och oavsiktig överdosering med Myfortic har rapporterats, men alla patienter har inte fått relaterade biverkningar. I de fall av överdosering där biverkningar rapporterats omfattas händelserna av den kända säkerhetsprofilen för klassen (huvudsakligen blodyskrasi, sepsis) (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Dialys kan användas för att avlägsna den inaktiva metaboliten MPAG men förväntas inte avlägsna kliniskt signifikanta mängder av MPA, den aktiva beståndsdel. Detta beror i hög grad på MPAs mycket höga plasmaproteinbindning, 97 %. Genom att ingripa i det enterohepatiska kretsloppet av MPA kan gallsyrabindande resiner, som t ex kolestyramin, reducera den systemiska exponeringen för MPA.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressivum, ATC-kod: L04AA06

Mykofenolsyra (MPA) är en potent, selektiv, icke-kompetitiv och reversibel hämmare av inosinmonofosfatdehydrogenas och hämmar därför nysyntesen av guanosinnukleotid utan att införlivas i DNA. Eftersom såväl T- som B-lymfocyter till skillnad från andra celltyper, som kan använda alternativa syntesvägar, är starkt beroende av den primära syntesvägen för puriner, har MPA en kraftigare cytostatisk effekt på lymfocyter än på andra celler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av mykofenolatnatrium efter oral administrering är betydande. På grund av tablettens magsaftresistenta dragering var tiden till maximal MPA-koncentration (T_{max}) 1,5-2 timmar. Cirka 10 % av alla farmakokinetikprofiler uppmätta på morgonen visade ett fördröjt T_{max} , ibland upp till flera timmar, utan någon förväntad påverkan på dygnsexponeringen av MPA.

Hos stabila njurtransplanterade patienter, som hade ciklosporinbaserad immunsuppression, var den gastrointestinala absorptionen av MPA 93 % och absolut biotillgänglighet 72%. Myfortics farmakokinetik är proportionell mot dosen och linjär över det studerade dosintervallet 180 mg till 2160 mg.

Den systemiska exponeringen (AUC) för MPA, som är den farmakokinetiska parameter som är främst relaterad till effekt, påverkades inte vid intag av 720 mg Myfortic tillsammans med en fettrik måltid (55 g fett, 1000 kalorier) i jämförelse med intag under fastande betingelser. Däremot konstaterades en 33-procentig reduktion av den maximala koncentrationen av MPA (C_{max}). Dessutom, hade T_{lag} och T_{max} i genomsnitt 3-5 timmars fördröjning och flera patienter hade ett $T_{max} >15$ timmar. Födoeffekter på Myfortic kan leda till att absorptionen överlappar mellan dosintervallen. Denna effekt har inte visats ha klinisk signifikans.

Distribution

Distributionsvolymen för MPA vid steady state är 50 liter. Både mykofenolsyra och mykofenolsyraglukuronid har hög proteinbindningsgrad (97 % respektive 82 %). Den fria MPA-koncentrationen kan öka då proteinbindningsställena minskar (uremi, leversvikt, hypoalbuminemi, samtidig användning av läkemedel med hög proteinbindningsgrad). Risken för oönskade effekter av MPA kan öka under dessa förhållanden.

Metabolism

MPA metaboliseras huvudsakligen av glukuronyltransferas och bildar MPAs fenolsyraglukuronid, mykofenolsyraglukuronid (MPAG). MPAG som är den huvudsakliga metaboliten av MPA visar ingen biologisk aktivitet. Hos stabila njurtransplanterade patienter, immunsupprimerade med ciklosporin, omvandlas cirka 28 % av den orala Myfortic-dosen till MPAG genom presystemisk metabolism. MPAG har en längre halveringstid än MPA, cirka 16 timmar och dess clearance är 0,45 l/timme.

Eliminering

Halveringstiden för MPA är ungefär 12 timmar och clearance är 8,6 l/timme.

Endast försumbar mängd av MPA återfinns i urinen (<1,0 % av MPA-dosen). Den största delen av MPA utsöndras i urinen som MPAG. Den MPAG som utsöndras via gallan kan undergå dekonjugering av tarmfloran. Den MPA som bildas vid dekonjugeringen kan sedan återabsorberas. Cirka 6-8 timmar efter dosering av Myfortic kan en andra koncentrationstopp av MPA uppmätas, vilken överensstämmer med återabsorptionen av dekonjugerad MPA. Det finns en stor variabilitet i dalvärden för alla MPA-preparat, och höga dalvärden ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) har observerats på morgonen hos cirka 2 % av patienter som behandlas med Myfortic. I studier har man emellertid sett att AUC vid steady state (0-12 timmar), d.v.s. den totala systemiska exponeringen, uppvisar en lägre variabilitet än C_{trough} .

Farmakokinetik hos njurtransplanterade patienter, immunsupprimerade med ciklosporin

I Tabell 2 visas medelvärden av de farmakokinetiska parametrarna för MPA efter administrering av Myfortic. I perioden strax efter transplantationen var MPAs AUC och C_{max} i genomsnitt halverade jämfört med de värden som erhöles sex månader efter transplantationen.

Tabell 2 Medelvärde och (SD) av de farmakokinetiska parametrarna för MPA efter oral tillförsel av Myfortic till njurtransplanterade patienter, immunsupprimerade med ciklosporin

Vuxna patienter kronisk behandling, 720 mg 2 gånger dagligen (studie ERLB 301) n= 48	Dos	T_{max}^* (timmar)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{timmar/ml}$)
14 dagar efter transplantationen	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 månader efter transplantationen	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 månader efter transplantationen	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Vuxna patienter kronisk behandling, 720 mg 2 gånger dagligen 18 månader efter transplantationen (studie ERLB 302) n= 18	Dos	T_{max}^* (timmar)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-12 ($\mu\text{g} \times \text{timmar/ml}$)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Barn 450 mg/m ² en dos (studie ERL 0106) n = 16	Dos	T_{max}^* (timmar)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC 0-∞ ($\mu\text{g} \times \text{timme/ml}$)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* medianvärden

Nedsatt njurfunktion

MPAs farmakokinetik tycks vara oförändrad i hela intervallet från normal njurfunktion till avsaknad av njurfunktion. Däremot ökade exponeringen av MPAG med avtagande njurfunktion. MPAG-exponeringen var ungefär 8 gånger högre vid anuri. Clearance av både MPA och MPAG påverkades inte av hemodialys. En signifikant ökning av fri MPA kan också förekomma vid njursvikt. Detta kan bero på minskad plasmaproteinbindning av MPA vid hög koncentration av urinämne i blodet.

Nedsatt leverfunktion

Hos frivilliga försökspersoner med alkoholbetingad cirros var glukuronideringen i levern av MPA relativt opåverkad av parenkymal leversjukdom. Effekten av leversjukdom på denna process beror dock sannolikt på den specifika sjukdomen. Leversjukdom med övervägande biliär skada, som primär biliär cirros, kan ge en annan effekt.

Pediatrik population och ungdomar

Det finns endast begränsade data från användning av Myfortic till barn och ungdomar. I Tabell 2 ovan visas medelvärde (SD) av de farmakokinetiska parametrarna av MPA hos stabila njurtransplanterade barn (ålder 5-16 år) som erhållit ciklosporinbaserad immunsuppression. Genomsnittligt AUC för MPA

vid dosen 450 mg/m² var lika med den som uppmättes hos vuxna som fått 720 mg Myfortic. Genomsnittlig clearance för MPA var ungefär 6,7 l/timme/m².

Kön

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken av Myfortic föreligger mellan män och kvinnor.

Äldre

Farmakokinetiken hos äldre har inte formellt studerats. Exponeringen för MPA tycks inte variera med åldern i någon kliniskt signifikant grad.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De hematopoetiska och lymfoida systemen var de organ som primärt påverkades i de toxikologiska studierna med upprepad dosering av mykofenolatnatrium hos råttor och möss. Aplastisk, regenerativ anemi identifierades som den dosbegränsande toxiciteten hos gnagare som exponerats för MPA. Utvärdering av myelogram visade på en markant minskning av erytroida celler (polykromatiska erythroblaster och normoblaste) och en dosberoende förstoring av mjälten samt ökad extramedullär hematopoies. Dessa effekter visade sig vid en systemisk exponeringsnivå som motsvarade eller var mindre än exponeringen vid klinisk användning vid den rekommenderade Myfortic-dosen på 1,44 g/dag hos njurtransplanterade patienter.

Gastrointestinala effekter observerades hos hund vid en systemisk exponering likvärdig eller lägre än den kliniska exponeringen vid rekommenderade doser.

Den prekliniska toxicitetsprofilen hos mykofenolsyra (som natriumsalt) tycks stämma överens med de biverkningar som observerats i kliniska studier hos människa, vilka därför ger säkerhetsdata som är mer relevanta för patientpopulationen (se avsnitt 4.8).

Tre genotoxicitetstester (*in vitro* muslymfom-test, mikrokärntest i V79 kinesisk hamsterceller och *in vivo* mikrokärntest på musbenmärg) visade att mykofenolsyra kan orsaka kromosomavvikelser. Dessa effekter kan ha sitt ursprung i den farmakodynamiska verkningsmekanismen; hämning av nukleotidsyntesen i känsliga celler. I andra *in vitro*-tester för att upptäcka genmutationer påvisades inte någon genotoxisk aktivitet.

Mykofenolsyra (som natriumsalt) var inte tumörframkallande hos råttor och möss. Den högsta dosen som testades i karcinogenicitetsstudier på djur gav en systemisk exponering som var cirka 0,6-5 gånger den systemiska exponering (AUC eller C_{max}) som observerats hos njurtransplanterade patienter vid rekommenderad klinisk dos på 1,44 g/dygn.

Mykofenolsyra (som natriumsalt) hade inte effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor upp till de dosnivåer vid vilka man observerade generell toxicitet och embryotoxicitet.

I en teratologistudie utförd med mykofenolsyra (som natriumsalt) på råttor observerades missbildningar hos avkomman, inklusive anoftalmi, exencefali och umbilikalbråck vid en så låg dos som 1 mg/kg. Den systemiska exponeringen vid denna dos motsvarar 0,05 gånger klinisk exponering vid dosen 1,44 g/dag (se avsnitt 4.6).

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor orsakade mykofenolsyra (som natriumsalt) förseningar i utvecklingen (onormal pupillreflex hos honor och förhudsseparation hos hanar) vid den högsta dosen 3 mg/kg. Denna dos inducerade också missbildningar.

Mykofenolsyra (som natriumsalt) visade fototoxisk potential i en *in vitro* 3T3 NRU fototoxicitetstest.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Majsstärkelse

Povidon

Krospovidon

Vattenfri laktos

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

Tabletthölje 180 mg

Hypromellosesfälat

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Indigokarmin (E 132)

Tabletthölje 360 mg

Hypromellosesfälat

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i tryckförpackningar av polyamid/aluminium/PVC/aluminium med 10 tabletter per blisterkarta i kartonger.

Förpackningsstorlekar 180 mg: 20, 50, 100, 120 och 250 tabletter.

Förpackningsstorlekar 360 mg: 50, 100, 120, och 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Myfortic enterotabletter bör inte krossas eftersom det magsaftsresistenta höljet då förstörs (se avsnitt 4.2).

Mykofenolsyra har uppvisat teratogena effekter (se avsnitt 4.6). I de fall när det är nödvändigt att krossa Myfortic tabletter, undvik inandning av pulvret eller direktkontakt av pulvret på hud och slemhinnor.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy, Skogsjungfrugränden 10, FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

180 mg: 18944

360 mg: 18945

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.4.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 10.10.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.12.2019