

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myfenax 250 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Kapselin yläosa on vaaleanruskea läpikuultamaton, jossa pitkittäissuuntainen painatus ”250” mustalla painomusteella

Kapselin alaosa on vaaleansininen, läpikuultamaton, jossa pitkittäissuuntainen painatus ”M” mustalla painomusteella

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Myfenax on tarkoitettu akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on tehty allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto. Myfenax-valmistetta tulee käyttää yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa ja ylläpitohoito toteuttaa elimensiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

#### Annostus

##### *Käyttö munuaisensiirron yhteydessä*

##### Aikuiset

Hoito tulisi aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositeltu annos munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 2 g).

##### Pediatriset potilaat 2-18-vuotiaat

Mykofenolaattimofetiilin suositeltu annos on 600 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta annettuna (vuorokausiannos enintään 2 g). Kapseleita tulisi määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on vähintään 1,25 m<sup>2</sup>. Potilaille, joiden kehon pinta-ala on 1,25–1,5 m<sup>2</sup>, voidaan antaa mykofenolaattimofetiilikapseleita annoksella 750 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 1,5 g). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m<sup>2</sup>, voidaan antaa mykofenolaattimofetiilikapseleita 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä useammin kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8.) annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, kuten reaktion vaikeusasteen.

##### Pediatriset potilaat: < 2 vuotta

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa.

Riittämättömien tietojen perusteella ei voida antaa annossuosituksia eikä käyttöä tälle ikäryhmälle siksi suositella.

### *Käyttö sydämensiirron yhteydessä*

#### Aikuiset

Hoito tulisi aloittaa viiden vuorokauden kuluessa sydämensiirron jälkeen.

Suosittelun annos sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 3 g).

#### Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty sydämensiirto.

### *Käyttö maksansiirron yhteydessä*

#### Aikuiset:

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

#### Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty maksansiirto.

### *Erityispotilasryhmät*

#### Vanhukset

Suosittelun annos 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 sairastavien (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisensiirtopotilaiden Myfenax-annos ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa vuorokaudessa lukuun ottamatta ajanjaksoa heti leikkauksen jälkeen. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan munuaissiirteiden toiminta käynnistyy leikkauksen jälkeen viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoja ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

#### Vaikea maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vaikea maksan parenkyymisairaus. Tietoja ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa maksan parenkyymisairautta.

#### Käyttö hylkimisen aikana:

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirteiden hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen. Annosta ei tarvitse pienentää eikä Myfenax-hoitoa keskeyttää. Myfenax-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sydänsiirteiden hylkimisreaktion yhteydessä. Farmakokinetiikasta maksasiirteiden hylkimisreaktion aikana ei ole tietoa.

#### Pediatriset potilaat

Pediatristen elinsiirtopotilaiden ensimmäisen tai hoitoon reagoimattoman hylkimisreaktion hoidosta ei ole tietoja saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet:*

Mykofenolaattimofetiilin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten kapseleita ei saa avata eikä murskata, jotta vältetään kapseleiden sisältämän jauheen vetäminen henkeen tai sen pääsy suoraan kosketukseen ihon tai limakalvojen kanssa. Jos tällainen kosketus tapahtuu, pese alue huolellisesti vedellä ja saippualla; huuhtelee silmät pelkällä vedellä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Myfenax-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille. Myfenax-valmisteen on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).

Myfenax-valmistetta ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).

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

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

Myfenax-valmistetta ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

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

#### Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten (etenkin ihokasvainten) kehittymisen riski on suurentunut potilailla, jotka saavat hoitoa lääkeyhdistelmällä, myös Myfenax-valmistetta, osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.8). Riski liittyy pikemminkin immunosuppression voimakkuuteen ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpärisikin vähentämiseksi on välttää altistumista auringonvalolle ja ultraviolettivalolle (UV-säteilylle) suojaavan vaatetuksen avulla ja käyttämällä ihoa auringolta suojaavia voiteita, joissa on korkea suojakerroin.

#### Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien Myfenax, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Näihin infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttamaa maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirustaudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia klinisiä toimia pitää harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektoita, 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 infektoita, potilaan seerumin immunoglobuliinipitoisuus pitää määrittää. Jos kliinisesti merkityksellinen hypogammaglobulinemia



aiheellista yhdistelmähoitoa muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim. hylkimisreaktion riski, antibioottihoito, yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen lisääminen hoitoon tai käytön lopettaminen) on suuri.

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

Mykofenolaattimofetiilin ja sirolimuusin yhdistelmähoidon riski-hyötysuhdetta ei ole selvitetty (ks. myös 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 Myfenax 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 mykofenolaattihoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkärin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset ymmärtävät lapselle koituvan vaurioitumisriskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

### Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

Vahva kliininen näyttö osoittaa, että mykofenolaattimofetiilin käyttöön raskauden aikana liittyy suuri keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski, joten raskautta on kaikin mahdollisin keinoin vältettävä hoidon aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3) ennen Myfenax-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidäytyminen. 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.

## Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

### Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, plasman asikloviiripitoisuuksien on havaittu suurenevan suuremmaksi kuin asikloviiria yksinään käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenoliglukuronidin (MPAG) farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (pitoisuus suureni 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkitseviä. Koska plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin ja asikloviirin pitoisuus suurenee munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen esimuotojen, esim. valasikloviirin, tubulaarisesta erityksestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

### Antasidit ja protonipumpun estäjät

Tavallista pienempää altistusta mykofenolihapolle on havaittu, kun antasideja (kuten magnesium- ja alumiinihydroksideja) ja protonipumpun estäjiä (esim. lansopratsolia ja pantopratsolia) on annettu yhdessä mykofenolaattimofetiilin kanssa. Merkitsevää eroa ei kuitenkaan havaittu verrattaessa siirännäisten hylkimisreaktioiden tai menetettyjen siirännäisten lukumäärää potilailla, jotka käyttivät protonipumpun estäjiä vastaaviin lukuihin potilailla, jotka eivät käyttäneet tällaisia lääkkeitä. Nämä tiedot voidaan ekstrapoloida koskemaan kaikkia antasideja, sillä altistuksen pienentyminen mykofenolaattimofetiilin käytössä yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa on huomattavasti vähäisempää kuin yhteiskäytössä protonipumpun estäjien kanssa.

### Enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit)

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska ne saattavat heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

### *Kolestyramiini*

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvoissa on havaittu 40 %:n alenemista terveillä vapaaehtoisilla, joille aikaisemmin oli annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa päivässä neljän päivän ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). Mykofenolaattimofetiilia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska mykofenolaattimofetiilin teho saattaa heiketä.

### *Siklosporiini A*

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan.

Sitä vastoin, jos samanaikainen siklosporiini A -hoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC-arvon voidaan 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 beeta-glukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat

häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

#### *Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo*

Munuaisensiirtopotilailla on heti oraalisen siprofloksasiinin tai amoksisilliinin ja klavulaanihapon aloittamisen jälkeen havaittu mykofenolihappopitoisuuden laskevan noin 50 % ennen seuraavaa mykofenolaattimofetiiliannosta. Tämä vaikutus yleensä vähenee antibiootin käyttöä jatkettaessa ja loppuu muutaman päivän kuluessa antibiootin käytön päätyttyä. Mykofenolihapon pitoisuusmuutos ennen seuraavaa mykofenolaattiannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. Myfenax-annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seurantaa on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon 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 glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä mykofenolaattimofetiilin kanssa suositellaan varovaisuutta.

#### *Isavukonatsoli*

Isavukonatsolin samanaikaisessa käytössä havaittiin, että altistus mykofenolihapolle ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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 uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin isoformin 1A9 (UGT1A9) ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofiileja verrattiin telmisartaanilääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien mykofenolaattimofetiilipotilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

#### Gansikloviiri

Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin ja laskimoon annetun gansikloviirin suositelluilla annoksilla toteutetun kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaattimofetiilin (ks. kohta 4.2) ja gansikloviirin farmakokinetiikkaan, näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu munuaisten tubulaarisen erityksen mekanismeista) voidaan olettaa johtavan mykofenolihapon fenoliglukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden suurenemiseen. Mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa oleellista muutosta eikä Myfenax-annosta tarvitse muuttaa. Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja gansikloviiria tai sen esimuotoja, esim. valgansikloviiria, gansikloviirin annossuositukset on huomioitava ja potilaita on seurattava tarkoin.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakodynamiikkaan eikä farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

### Rifampisiini

Mykofenolaattimofetiilin ja rifampisiinin samanaikainen anto johti 18–70 % pienempään mykofenolihappoaltistukseen ( $AUC_{0-12h}$ ), jos potilas ei käyttänyt myös siklosporiinia. Mykofenolihappoaltistuksen seuraamista suositellaan samoin kuin Myfenax-valmisteen annoksen muuttamista sen mukaisesti, jotta kliininen teho voidaan säilyttää annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti.

### Sevelameeri

Kun mykofenolaattimofetiilia annettiin samanaikaisesti sevelameerin kanssa, mykofenolihapon  $C_{max}$ -arvo pieneni 30 % ja AUC-arvo pieneni 25 %, mutta tästä ei aiheutunut kliinisiä seurauksia (esim. siirteen hylkimistä). Myfenax suositellaan kuitenkin antamaan vähintään tuntia ennen sevelameerin antamista tai vähintään kolme tuntia sen jälkeen, jotta sen vaikutus mykofenolihapon imeytymiseen olisi mahdollisimman pieni. Mykofenolaattimofetiilin ja fosfaattia sitovien lääkeaineiden (sevelameeria lukuun ottamatta) samanaikaisesta käytöstä ei ole tietoja.

### Takrolimuusi

Kun maksasiirteen saaneille aloitettiin mykofenolaattimofetiilin ja takrolimuusin yhdistelmähoito, takrolimuusi ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolaattimofetiilin aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon, AUC-arvoon eikä  $C_{max}$ -arvoon. Sitä vastoin maksasiirteen saaneilla takrolimuusin AUC-arvo suureni kuitenkin noin 20 %, kun takrolimuusia saaville maksansiirtopotilaille annettiin useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa, aamuisin ja iltaisin). Mykofenolaattimofetiili ei näyttänyt vaikuttavan munuaissiirtopotilaiden takrolimuusipitoisuuteen (ks. myös kohta 4.4).

### Elävät rokotteet

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

### Pediatriiset 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 Myfenax-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuolilyhteydestä pidättyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää.

### Raskaus

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

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

perhesuunnittelua koskevaa neuvontaa.

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen Myfenax-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 8–10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos he havaitsevat tullessa 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 mykofenolaatille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

- korvien poikkeavuuksia (esim. korvien epämuodostumia tai ulkokorvan puuttumista), ulomman korvakäytävän puuttumista (välikorvassa)
- 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 pellucidum*in synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Suppeat tiedot osoittavat, että mykofenolihappo erittyy ihmisillä rintamaitoon. Mykofenolihappo voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imeväisille, minkä vuoksi Myfenax on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

## Miehet

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

Mykofenolihamppo on voimakkaasti teratogeeninen. Ei tiedetä, kulkeutuuko mykofenolihamppoa siemennesteeseen. Eläinkokeisiin perustuvat laskelmat osoittavat, että maksimimäärä mykofenolihamppoa, 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.

## Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Mykofenolaattimofetiilillä on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mykofenolaattimofetiili voi aiheuttaa uneliaisuutta, sekavuutta, huimausta, vapinaa tai hypotensiota, joten potilaita pitää kehottaa varovaisuuteen autoa ajaessaan tai käyttäessään koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli ( $\leq 52,6\%$ ), leukopenia ( $\leq 45,8\%$ ), bakteeri-infektiot ( $\leq 39,9\%$ ) ja oksentelu ( $\leq 39,1\%$ ). Myös tiettyntyyppisten infektioiden esiintyvyyden on osoitettu lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

#### Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyydenluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä havaittiin suuria eroja elinsiirtoja koskevien eri käyttöaiheiden välillä, joten esiintyvyys munuais-, maksa- ja sydänsiirteiden saaneilla potilailla mainitaan erikseen.

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Infektiot</b>			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			
Hyvänlaatuinen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosyöpä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>			
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluauplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Asidoosi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Hermosto</b>			
Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Sydän</b>			
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Verisuonisto</b>			
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ileus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>			
Veren alkalisen fosfataasin nousu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			
Akne	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihasteikkous	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>De novo</i> -puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Pahanlaatuiset kasvaimet*

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten (etenkin ihokasvainten) kehittymisen riski on suurentunut potilailla, jotka käyttävät lääkevalmisteiden yhdistelmiä, myös mykofenolaattimofetiilia, osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.4). Kun munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyyttä yhden vuoden turvallisuustutkimustuloksissa verrattiin kolmen vuoden tuloksiin, odottamattomia muutoksia ei havaittu. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden, mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

#### *Infektiot*

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteeri-, virus- ja sieninfektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski suurenee immunosuppressiivisen kokonaisaltistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektiota olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Vähintään vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisisissä lääketutkimuksissa mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g vuorokaudessa) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana saaneiden munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilaiden yleisimmät opportunisti-infektiot olivat mukokutaaninen hiivasieni, *Herpes simplex*- ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai oireyhtymä. Sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai oireyhtymä havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiilia, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

#### *Veri ja imukudos*

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombosytopenia ja pansytopenia, ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Niistä saattaa aiheutua infektiota ja verenvuotoja tai ne saattavat osaltaan edistää näiden ilmaantumista (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosia ja neutropeniaa on raportoitu, joten mykofenolaattimofetiilihoitoa saavia potilaita kehoitetaan seuraamaan säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Mykofenolaattimofetiilihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aplastista anemiaa ja luuytimen vajaatoimintaa, ja osa tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia (ks. kohta 4.4).

Mykofenolaattimofetiilillä hoidetuilla potilailla on yksittäistapauksissa havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnainen Pelger-Hüet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentynyttä neutrofiilien toimintaa. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsiin neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. mykofenolaattimofetiilia saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti infektion oireeksi.

### *Ruoansulatuselimistö*

Vakavimpia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat haavaumat ja verenvuoto, jotka ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Suun, ruokatorven, mahalaukun, pohjukaissuolen ja suoliston haavaumiin liittyi usein komplisoivana tekijänä verenvuotoa sekä veren oksentamista, meleenaa, gastriitin hemorragisia muotoja ja koliittia, joita raportoitiin kliinisissä pivotaalitutkimuksissa yleisesti. Yleisimpiä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat kuitenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Potilailla, joilla oli mykofenolaattimofetiilihoitoon liittyvää ripulia, endoskopiaturkimus paljasti yksittäisissä tapauksissa suolinukkakatoa (ks. kohta 4.4).

### *Yliherkkyys*

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio, 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.

### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

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

### *Immuunijärjestelmä*

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa.

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Pivotaalitutkimuksissa raportoitiin hyvin yleisesti turvotusta, mukaan lukien raajojen, kasvojen ja kivespussien turvotusta. Myös luuston ja lihasten kipua, kuten lihassärkyä, sekä niska- ja selkäkipua raportoitiin hyvin yleisesti.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuvattu mykofenolaattimofetiiliin ja ja mykofenolihappoon liittyvän paradoksisena tulehdusta edistävänä reaktiona *de novo* -puriinisynteesin estäjiin liittyvää akuuttia tulehdusoireyhtymää. Sille on tyypillistä kuume, nivelsärky, niveltulehdus, lihaskipu ja kohonneet tulehdusmerkkiaineiden arvot. Kirjallisuuden tapauselostukset osoittivat, että paraneminen on nopeaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2–18-vuotiaita, annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Haittavaikutustyyppit ja niiden frekvenssit olivat yleensä samanlaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g mykofenolaattimofetiilia kaksi kertaa päivässä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektioita esiintyi yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla.

#### *Vanhukset*

Vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) saattaa olla lisääntynyt immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski. Vanhuksille, jotka saavat Myfenax-valmistetta osana immunosuppressiivista yhdistelmähoidoa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektioita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Mykofenolaattimofetiilin yliannoksia on ilmoitettu kliinisissä lääketutkimuksissa sekä myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Monissa näistä tapauksista ei ilmoitettu haittavaikutuksia. Niissä yliannostapauksissa, joissa ilmoitettiin esiintyneen haittavaikutuksia, tapaukset olivat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

Mykofenolaattimofetiilin yliannoksen odotetaan voivan aiheuttaa immuunijärjestelmän liiallista lamaantumista ja infektiotalttiuden lisääntymistä sekä luuydinlammaa (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, Myfenax-hoito 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 elimistöstä vähentämällä lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

#### Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on voimakas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli IMPDH:n estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiinikleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien proliferaatio on erittäin riippuvainen puriinien *de novo* -synteesistä, kun taas muut solutyypit kykenevät käyttämään korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattiset vaikutukset kohdistuvat voimakkaammin lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.

Mykofenolihappo estää IMPDH:ta ja siitä aiheutuvaa lymfosyyttien puutosta, mutta se vaikuttaa myös solujen tarkastuspisteisiin, jotka vastaavat lymfosyyttien metabolisesta ohjelmoinnista. Ihmisen CD4+ T soluja käyttämällä on osoitettu, että mykofenolihappo siirtää lymfosyyteissä transkriptiotoiminnot proliferatiivisesta tilasta metabolian kannalta oleellisiin kataboliaprosesseihin ja eloonjääntiin. Tästä aiheutuu T-soluille anerginen tila, jossa solut eivät enää vastaa niiden spesifiseen antigeeniin.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu presysteemisen metabolian avulla kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi. Mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivinen vaikutus korreloi mykofenolihappopitoisuuden kanssa. Tämä on osoitettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyötöosuus on mykofenolihapon AUC-arvon perusteella 94 % laskimoon annettuun annokseen verrattuna. Ruoka ei vaikuttanut mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen (mykofenolihapon AUC-arvon perusteella), kun munuaisensiirtopotilaiden annostus oli 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa. Mykofenolihapon

huippupitoisuus (mykofenolihapon  $C_{\max}$ -arvo) kuitenkin pieniä 40 % ruokailun yhteydessä. Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

### Jakautuminen

Plasman mykofenolihappopitoisuudet suurenevät toissijaisesti enterohepaattisen kierron seurauksena noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Samanaikaiseen kolestyramiiniin (4 g kolme kertaa vuorokaudessa) antoon liittyy mykofenolihapon AUC-arvon pieneneminen 40 %, mikä osoittaa enterohepaattisen kierron suuren merkityksen. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

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

### Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiassa glukuronyylitransferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu mykofenolihapon farmakologisesti inaktiivinen fenoliglukuronidi (MPAG). *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kiertokulun kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyliiglukuronidi (AcMPAG).

Mykofenolihapon asyyliiglukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

### Eliminaatio

Vain vähäinen määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilista havaittiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti merkityllä mykofenolaattimofetiilillä ja ne osoittavat, että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon fenoliglukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen fenoliglukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä mykofenolihapon fenoliglukuronidia kuitenkin poistuu, kun pitoisuudet plasmassa ovat suuret (> 100 mikrog/ml). Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa 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.

Enterohepaattinen uudelleenkierto häiritsee mykofenolihapon jakautumisparametrien tarkkaa määrittystä; vain laskennalliset arvot voidaan ilmoittaa. Likimääräiset puhdistuma-arvot ovat terveillä vapaaehtoisilla 10,6 l/h ja autoimmunisairautta sairastavilla potilailla 8,27 l/h, ja puoliintumisajan havaittiin olleen 17 h. Elinsiirtopotilailla keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat suuremmat (vaihteluväli 11,9–34,9 l/h) ja puoliintumisajan keskimääräiset arvot olivat lyhyemmät (5–11 h); erot munuaisen-, maksan- ja sydämensiirtopotilaiden välillä olivat pienet. Nämä eliminaation parametrit vaihtelevat yksittäisillä potilailla muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä annettavan samanaikaisen hoidon, elinsiirron jälkeen kuluneen ajan, plasman albumiinipitoisuuden ja munuaisten toiminnan perusteella. Nämä tekijät selittävät, miksi mykofenolaattimofetiilin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on havaittu pienentynyt altistus (ks. kohta 4.5) ja miksi pitoisuus plasmassa usein suurenee ajan mittaan verrattuna heti elinsiirron jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin.

### Erytisipotilasryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC-arvo oli plasmassa 28–75 % suurempi vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (glomerulusfiltraatio alle 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievempää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi jokaisessa ryhmässä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräinen AUC-arvo oli kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, mikä on yhdenmukaista mykofenolihapon fenoliglukuronidin eliminaatiosta olevien tietojen kanssa. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla vaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista sydämen- tai maksansiirtopotilaista.

### *Munuaissiirteen toiminnan viivästyminen*

Jos potilaan munuaissiirteen toiminta alkoi siirtoleikkauksen jälkeen viiveellä, mykofenolihapon keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot olivat verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa suuremmat kuin potilailla, joilla siirteen toiminta ei viivästynyt. Sekä plasmassa vapaana aineena esiintyvä MPA:n osuus että sen pitoisuus saattavat suurentua ohimenevästi potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Myfenax-annoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan parenkymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon alkoholimaksakirroosipotilailla. Vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse kyseessä olevasta maksataudista. Vaikutus voi olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliarisessa kirroosissa.

### *Pediatriset potilaat*

Farmakokineettisiä parametreja on tutkittu 49 (iältään 2-18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa heti munuaisensiirron jälkeen sekä myöhemmin. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samankaltaisia kaikissa ikäryhmissä heti munuaisensiirron jälkeen sekä myöhemmin.

### *Iäkkäät*

Mykofenolaattimofetiilin ja sen metaboliittien farmakokinetiikan ei todettu muuttuneen vanhuksilla (≥ 65-vuotiailla) nuorempiin elinsiirtopotilaisiin verrattuna.

### Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat:

Mykofenolaattimofetiilin (1 g kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, jotka sisälsivät etinyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,20 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg), samanaikaisen annon vaikutusta tutkittiin kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan 18 naisella, joilla ei ollut siirrettä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressiivisia lääkkeitä), ja tutkimuksessa osoitettiin, ettei mykofenolaattimofetiililla ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Mykofenolaattimofetiili ei myöskään vaikuta luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) eikä progesteronin pitoisuuksiin seerumissa. Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan kliinisesti oleellisesti (ks. myös kohta 4.5).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Mykofenolaattimofetiili ei osoittautunut koemalleissa tuumorigeeniseksi. Eläimillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suurin annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g/vrk hoitoannoksella ja 1,3–

2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai  $C_{max}$ ) verrattuna sydämensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla hoitoannoksella 3 g vuorokaudessa.

Kaksi genotoksisuuskoetta (hiiren lymfoomakoe *in vitro* ja hiiren luuytimen mikrotumakoe *in vivo*) osoitti mykofenolaattimofetiilin voivan aiheuttaa rakenteellisia poikkeavuuksia kromosomeihin. Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muissa geenimutaatioiden havaitsemiseksi tehdyissä kokeissa *in vitro* ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa havaittiin sikiöresorptiota ja epämuodostumia, kun rottien annos oli 6 mg/kg/vrk ja kaniinien 90 mg/kg/vrk. Rottien epämuodostumat olivat mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia ja kaniineilla kardiovaskulaarisia ja munuaisten poikkeavuuksia, kuten sydämen sijainti rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijainti sekä pallea- ja napatyrä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annoksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta tai vähemmän munuaisensiirtopotilaille suositellulla hoitoannoksella 2 g/vrk ja noin 0,3-kertainen verrattuna sydämensiirtopotilaiden kliiniseen altistukseen suositellulla hoitoannoksella 3 g/vrk (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin vaikuttavan ensisijaisesti verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus munuaisensiirtopotilaiden suositellulla 2 g:n vuorokausiannoksella. Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistöön kohdistuvia vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositelluilla annoksilla. Apinoilla havaittiin suurimmalla käytetyllä annoksella (systeeminen altistus sama tai suurempi kuin kliininen altistus) ruoansulatuselimistöön ja munuasiin kohdistuvia elimistön kuivumiseen viittaavia vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin ei-kliininen toksisuusprofiili vaikuttaa olevan yhdenmukainen ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittavaikutuksiin nähden, mistä saadaan tätä potilasryhmää paremmin koskevaa turvallisuustietoa (ks. kohta 4.8).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin ydin

esigelatinoitu maissitärkkelys  
povidoni K-30  
kroskarmelloosinatrium  
magnesiumstearaatti

#### Kapselikuori

##### *Yläosa*

indigokarmiini (E 132)  
titaanidioksidi (E 171)  
liivate

##### *Alaosa*

punainen rautaoksidi (E 172)  
keltainen rautaoksidi (E 172)  
titaanidioksidi (E 171)  
liivate

Muste sisältää: shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli ja kaliumhydroksidi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpinäkyvät PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 100, 300 ja 100 x 1 sekä monipakkaukset, joissa on 300 (3 x 100 kapselia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/438/001 (100 kapselia)  
EU/1/07/438/002 (300 kapselia)  
EU/1/07/438/006 (100x1 kapselia)  
EU/1/07/438/009 (300 (3x100) kapselia)

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. helmikuuta 2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2012

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myfenax 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaalean purppuranvärinen, ovaalinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "M500", toisella puolella ei ole merkintää.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Myfenax on tarkoitettu akuutin hylkimisreaktion estoon potilaille, joille on tehty allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto. Myfenax-valmistetta tulee käyttää yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulisi aloittaa ja ylläpitohoito toteuttaa elimensiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

#### *Käyttö munuaisensiirron yhteydessä*

Aikuiset

Hoito tulisi aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen.

Suosittelun annos munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 2 g).

Pediatriset potilaat 2-18-vuotiaat

Mykofenolaattimofetiilin suositeltu annos on 600 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta annettuna (vuorokausiannos enintään 2 g). Tabletteja tulisi määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m<sup>2</sup>, annoksella 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä useammin kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät, kuten reaktion vaikeusasteen.

Pediatriset potilaat: < 2 vuotta

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa.

Riittämättömien tietojen perusteella ei voida antaa annossuosituksia eikä käyttöä tälle ikäryhmälle siksi suositella.

#### *Käyttö sydämensiirron yhteydessä*

Aikuiset

Hoito tulisi aloittaa viiden vuorokauden kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositeltu annos sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa (vuorokausiannos 3 g).

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty sydämensiirto.

*Käyttö maksansiirron yhteydessä*

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat:

Tietoja ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on tehty maksansiirto.

*Erityispotilasryhmät*

Vanhukset

Suositeltu annos 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 sairastavien (glomerulusfiltraatio  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisensiirtopotilaiden Myfenax-annos ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa vuorokaudessa 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). Tietoja ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vaikea maksan parenkyymisairaus. Tietoja ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka sairastavat vaikeaa maksan parenkyymisairautta.

Käyttö hylkimisen aikana:

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirteen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen. Annosta ei tarvitse pienentää eikä Myfenax-hoitoa keskeyttää. Myfenax-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sydänsiirteen hylkimisreaktion yhteydessä. Farmakokinetiikasta maksasiirteen hylkimisreaktion aikana ei ole tietoa.

Pediatriset potilaat

Pediatristen elinsiirtopotilaiden ensimmäisen tai hoitoon reagoimattoman hylkimisreaktion hoidosta ei ole tietoja saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoimet:*

Mykofenolaattimofetiilin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten tabletteja ei saa murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Myfenax-valmistetta ei saa antaa potilaille, jotka ovat yliherkkiä mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Myfenax-valmisteen on havaittu aiheuttavan yliherkkyysoireita (ks. kohta 4.8).

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

Myfenax-valmistetta ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

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

##### Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten (etenkin ihokasvainten) kehittymisen riski on suurentunut potilailla, jotka saavat hoitoa lääkeyhdistelmällä, myös Myfenax-valmistetta, osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.8). Riski liittyy pikemminkin immunosuppression voimakkuuteen ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpärisikin vähentämiseksi on välttää altistumista auringonvalolle ja ultraviolettivalolle (UV-säteilylle) suojaavan vaatetuksen avulla ja käyttämällä ihoa auringolta suojaavia voiteita, joissa on korkea suojakerroin.

##### Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien Myfenax, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Näihin infektiioihin kuuluvat latenttien virusten reaktivaatio, kuten hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaatio, ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (nefropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkelofalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B- tai C-viruksen reaktivaation aiheuttamaa maksatulehdusta on raportoitu viruksen kantajilla, jotka ovat saaneet immunosuppressanttihoitoa. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirustaudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektiota, 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 infektiota, potilaan seerumin immunoglobuliinipitoisuus pitää määrittää. Jos kliinisesti merkityksellinen hypogammaglobulinemia jatkuu pitkään, on harkittava tarkoituksenmukaisia kliinisiä toimenpiteitä, ottaen huomioon, että mykofenolihapolla on voimakas sytostaattinen vaikutus T- ja B-lymfosyytteihin.

Mykofenolaattimofetiilia yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. Mykofenolaattimofetiilin 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

Myfenax-hoitoa saavia potilaita on tarkkailtava neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse Myfenax-hoitoon, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvaa tulisi tutkia viikoittain Myfenax-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja joka toinen viikko toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen



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 Myfenax 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 mykofenolaattihoitoa sekä sen aikana ja jälkeen. Lääkärin on varmistettava, että mykofenolaattia ottavat naiset ymmärtävät lapselle koituvan vaurioitumisriskin, tehokkaan ehkäisyn tarpeen ja tarpeen ottaa heti yhteyttä lääkäriin, jos raskauden mahdollisuus on olemassa.

#### Ehkäisy (ks. kohta 4.6)

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

Ehkäisyä koskevat ohjeet miehille, ks. kohta 4.6.

#### Koulutusmateriaali

Jotta potilasta voidaan opastaa, miten sikiön altistuminen mykofenolaatille voidaan välttää, ja antaa potilaalle tärkeitä turvallisuutta koskevia lisätietoja, myyntiluvan haltijan pitää toimittaa terveydenhuollon ammattilaisille koulutusmateriaali. Koulutusmateriaalissa korostetaan mykofenolaatin teratogeenisuutta koskevia varoituksia, annetaan neuvoja ehkäisyn käytöstä ennen hoidon aloittamista sekä ohjeet raskaustestien tarpeesta. Lääkärin pitää kertoa kattavasti naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, sekä asianmukaisesti myös miespotilaille teratogeenisuusriskistä ja raskauden ehkäisymenetelmistä.

#### Muut varotoimet

Potilaat eivät saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä vähintään 6 viikkoon mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 vuorokauteen mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

#### Apuaine

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

#### Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, plasman asikloviiripitoisuuksien on havaittu suurenevan suuremmaksi kuin asikloviiria yksinään käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenoliglukuronidin (MPAG) farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (pitoisuus suureni 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkitseviä. Koska plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin ja asikloviirin pitoisuus suurenee munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä, mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen esimuotojen, esim. valasikloviirin, tubulaarisesta erityksestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

### Antasidit ja protonipumpun estäjät

Tavallista pienempää altistusta mykofenolihapolle on havaittu, kun antasideja (kuten magnesium- ja alumiinihydroksideja) ja protonipumpun estäjiä (esim. lansopratsolia ja pantopratsolia) on annettu yhdessä mykofenolaattimofetiilin kanssa. Merkitsevää eroa ei kuitenkaan havaittu verrattaessa siirännäisten hylkimisreaktioiden tai menetettyjen siirännäisten lukumäärää potilailla, jotka käyttivät protonipumpun estäjiä vastaaviin lukuihin potilailla, jotka eivät käyttäneet tällaisia lääkkeitä. Nämä tiedot voidaan ekstrapoloida koskemaan kaikkia antasideja, sillä altistuksen pienentyminen mykofenolaattimofetiilin käytössä yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa on huomattavasti vähäisempää kuin yhteiskäytössä protonipumpun estäjien kanssa.

### Enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. kolestyramiini, siklosporiini A, antibiootit)

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen uudelleenkiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska ne saattavat heikentää mykofenolaattimofetiilin tehoa.

#### *Kolestyramiini*

Mykofenolaattimofetiilin 1,5 g:n kerta-annoksen jälkeen mykofenolihapon AUC-arvoissa on havaittu 40 %:n alenemista terveillä vapaaehtoisilla, joille aikaisemmin oli annettu 4 g kolestyramiinia kolme kertaa päivässä neljän päivän ajan (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.2). Mykofenolaattimofetiilia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska mykofenolaattimofetiilin teho saattaa heiketä.

#### *Siklosporiini A*

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan. Sitä vastoin, jos samanaikainen siklosporiini A -hoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC-arvon voidaan 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 mykofenolaattimofetiiliannosta ei kuvaa mykofenolihapon kokonaisaltistuksen muutosta. Myfenax-annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteiden toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon 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 glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä mykofenolaattimofetiilin kanssa suositellaan varovaisuutta.

#### *Isavukonatsoli*

Isavukonatsolin samanaikaisessa käytössä havaittiin, että altistus mykofenolihapolle ( $AUC_{0-\infty}$ ) suureni 35 %.

#### Telmisartaani

Telmisartaanin ja mykofenolaattimofetilin samanaikainen käyttö pienensi mykofenolihappopitoisuuksia noin 30 %. Telmisartaani muuttaa mykofenolihapon eliminaatiota tehostamalla PPAR-gamman (peroksisomien proliferaattoriaktivoitun reseptori gamman) ilmentymistä, mikä puolestaan tehostaa uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin isoformin 1A9 (UGT1A9) ilmentymistä ja aktiivisuutta. Kun siirteen hyljintää, menetettyjen siirteiden määrää tai haittavaikutusprofiileja verrattiin telmisartaanilääkitystä käyttäneiden ja käyttämättömien mykofenolaattimofetiilipotilaiden välillä, farmakokineettisistä lääkkeiden yhteisvaikutuksista ei havaittu aiheutuneen kliinisiä seurauksia.

#### Gansikloviiri

Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin ja laskimoon annetun gansikloviirin suositelluilla annoksilla toteutetun kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaattimofetiilin (ks. kohta 4.2) ja gansikloviirin farmakokinetiikkaan, näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu munuaisten tubulaarisen erityksen mekanismeista) voidaan olettaa johtavan mykofenolihapon fenoliglukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden suurenemiseen. Mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa oleellista muutosta eikä Myfenax-annosta tarvitse muuttaa. Kun munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja gansikloviiria tai sen esimuotoja, esim. valgansikloviiria, gansikloviirin annossuositukset on huomioitava ja potilaita on seurattava tarkoin.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuttanut kliinisesti oleellisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakodynamiikkaan eikä farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 5.2).

#### Rifampisiini

Mykofenolaattimofetiilin ja rifampisiinin samanaikainen anto johti 18–70 % pienempään mykofenolihappoaltistukseen ( $AUC_{0-12h}$ ), jos potilas ei käyttänyt myös siklosporiinia. Mykofenolihappoaltistuksen seuraamista suositellaan samoin kuin Myfenax-valmisteeseen annoksen muuttamista sen mukaisesti, jotta kliininen teho voidaan säilyttää annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti.

#### 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). Myfenax suositellaan kuitenkin antamaan vähintään tuntia ennen sevelameerin antamista tai vähintään kolme tuntia sen jälkeen, jotta sen vaikutus mykofenolihapon imeytymiseen olisi mahdollisimman pieni. Mykofenolaattimofetiilin ja fosfaattia sitovien lääkeaineiden (sevelameeria lukuun ottamatta) samanaikaisesta käytöstä ei ole tietoja.

#### Takrolimuusi

Kun maksasiirteiden saaneille aloitettiin mykofenolaattimofetiilin ja takrolimuusin yhdistelmähoito, takrolimuusi ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolaattimofetiilin aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon,  $AUC$ -arvoon eikä  $C_{max}$ -arvoon. Sitä vastoin maksasiirteiden saaneilla takrolimuusin  $AUC$ -arvo suureni kuitenkin noin 20 %, kun takrolimuusia saaville maksansiirtopotilaille annettiin useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa, aamuisin ja iltaisin).

Mykofenolaattimofetiili ei näyttänyt vaikuttavan munuaissiirtopotilaiden takrolimuusipitoisuuteen (ks. myös kohta 4.4).

#### Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei pitäisi antaa potilaille, joilla on heikentynyt vastustuskyky. Vasta-ainemuodostus muille rokotteille saattaa olla heikentynyt (ks. myös 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 Myfenax-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättyminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää.

#### Raskaus

Myfenax 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 raskaustestitulostus.

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

Naisilta, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava ennen Myfenax-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 (elinsiirteiden saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi 8–10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, jos he havaitsevat tullessaan 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 elinsiirteiden 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 mykofenolaatille muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Yleisimmin raportoitiin seuraavia epämuodostumia:

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

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Suppeat tiedot osoittavat, että mykofenolihappo erittyy ihmisillä rintamaitoon. Mykofenolihappo voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imeväisille, minkä vuoksi Myfenax on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Miehet

Saatavissa oleva 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 geenitoksinen 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.

### Hedelmällisyys

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg päivässä. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli 2–3-kertainen verrattuna munuaisensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja vastaavasti 1,3–2-kertainen sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä. Naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyys- ja lisääntymistutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin suun kautta annettu 4,5 mg:n/kg vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä

puuttumista sekä vesipäätapauksia, vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä sydämensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Mykofenolaattimofetiililla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Mykofenolaattimofetiili voi aiheuttaa uneliaisuutta, sekavuutta, huimausta, vapinaa tai hypotensiota, joten potilaita pitää kehottaa varovaisuuteen autoa ajaessaan tai käyttäessään koneita.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli ( $\leq 52,6\%$ ), leukopenia ( $\leq 45,8\%$ ), bakteeri-infektiot ( $\leq 39,9\%$ ) ja oksentelu ( $\leq 39,1\%$ ). Myös tiettyntyyppisten infektioiden esiintyvyyden on osoitettu lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

##### *Haittavaikutustaulukko*

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 1 MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava esiintyvyydenluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Tiettyjen haittavaikutusten esiintyvyydessä havaittiin suuria eroja elinsiirtoja koskevien eri käyttöaiheiden välillä, joten esiintyvyys munuais-, maksa- ja sydänsiirteiden saaneilla potilailla mainitaan erikseen.

**Taulukko 1 Haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Infektiot</b>			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			
Hyvänlaatuinen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosyöpä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>			
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluaplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Asidoosi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<b>Psykkiset häiriöt</b>			
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Hermosto</b>			
Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Sydän</b>			
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Verisuonisto</b>			
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ileus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>			

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
Veren alkalisen fosfataasin nousu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			
Akne	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihasteikkous	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>De novo</i> -puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Pahanlaatuiset kasvaimet*

Lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten (etenkin ihokasvainten) kehittymisen riski on suurentunut potilailla, jotka käyttävät lääkevalmisteiden yhdistelmiä, myös mykofenolaattimofetiilia, osana immunosuppressiivista hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.4). Kun munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyyttä yhden vuoden turvallisuustutkimustuloksissa verrattiin kolmen vuoden tuloksiin, odottamattomia muutoksia ei havaittu. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden, mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

##### *Infektiot*

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteri-, virus- ja sieninfektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien

ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski suurenee immunosuppressiivisen kokonaisaltistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektioita olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Vähintään vuoden kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä lääketutkimuksissa mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g vuorokaudessa) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana saaneiden munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilaiden yleisimmät opportunisti-infektiot olivat mukokutaaninen hiivasieni, *Herpes simplex*- ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai oireyhtymä. Sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai oireyhtymä havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiilia, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

#### *Veri ja imukudos*

Sytopeniat, mukaan lukien leukopenia, anemia, trombosytopenia ja pansytopenia, ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Niistä saattaa aiheutua infektioita ja verenvuotoja tai ne saattavat osaltaan edistää näiden ilmaantumista (ks. kohta 4.4). Agranulosytoosia ja neutropeniaa on raportoitu, joten mykofenolaattimofetiilihoitoa saavia potilaita kehoitetaan seuraamaan säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Mykofenolaattimofetiilihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu aplastista anemiaa ja luuytimen vajaatoimintaa, ja osa tapauksista on johtanut potilaan kuolemaan.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia (ks. kohta 4.4).

Mykofenolaattimofetiilillä hoidetuilla potilailla on yksittäistapauksissa havaittu neutrofiilien muodon poikkeavuutta, kuten hankinnainen Pelger-Hüet-anomalia. Näihin muutoksiin ei liity heikentynyttä neutrofiilien toimintaa. Hematologisissa tutkimuksissa muutokset voivat viitata epäkypsiin neutrofiilien esiintymiseen veressä ("left shift"), mikä voidaan esim. mykofenolaattimofetiilia saaneilla immunosuppressiopotilailla tulkita virheellisesti infektion oireeksi.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Vakavimpia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat haavaumat ja verenvuoto, jotka ovat mykofenolaattimofetiilin käyttöön tunnetusti liittyviä riskejä. Suun, ruokatorven, mahalaukun, pohjukaissuolen ja suoliston haavaumiin liittyi usein komplisoivana tekijänä verenvuotoa sekä veren oksentamista, meleenaa, gastriitin hemorragisia muotoja ja koliittia, joita raportoitiin kliinisissä pivotaalitutkimuksissa yleisesti. Yleisimpiä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia olivat kuitenkin ripuli, pahoinvointi ja oksentelu. Potilailla, joilla oli mykofenolaattimofetiilihoitoon liittyvää ripulia, endoskopiaturkimus paljasti yksittäisissä tapauksissa suolinukkakatoa (ks. kohta 4.4).

#### *Yliherkkyys*

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio, 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.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

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

### *Immuunijärjestelmä*

Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa.

### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

Pivotaalitutkimuksissa raportoitiin hyvin yleisesti turvotusta, mukaan lukien raajojen, kasvojen ja kivespussien turvotusta. Myös luuston ja lihasten kipua, kuten lihassärkyä, sekä niska- ja selkäkipua raportoitiin hyvin yleisesti.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on kuvattu mykofenolaattimofetiiliin ja ja mykofenolihappoon liittyvänä paradoksisena tulehdusta edistävänä reaktiona *de novo* -puriinisynteesin estäjiin liittyvää akuuttia tulehdusoireyhtymää. Sille on tyypillistä kuume, nivelsärky, niveltulehdus, lihaskipu ja kohonneet tulehdusmerkkiaineiden arvot. Kirjallisuuden tapauselostukset osoittivat, että paraneminen on nopeaa lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2–18-vuotiaita, annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Haittavaikutustyytit ja niiden frekvenssit olivat yleensä samanlaisia kuin aikuispotilailla, joille annettiin 1 g mykofenolaattimofetiilia kaksi kertaa päivässä. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia kuten ripulia, sepsistä, leukopeniaa, anemiaa ja infektioita esiintyi yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla.

#### *Vanhuksset*

Vanhuksilla (yli 65-vuotiaat) saattaa olla lisääntynyt immunosuppressioon liittyvien haittavaikutusten riski. Vanhuksille, jotka saavat Myfenax-valmistetta osana immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa, saattaa nuoria herkemmin kehittyä tiettyjä infektioita (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Mykofenolaattimofetiilin yliannoksia on ilmoitettu kliinisissä lääketutkimuksissa sekä myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä. Monissa näistä tapauksista ei ilmoitettu haittavaikutuksia. Niissä yliannostapauksissa, joissa ilmoitettiin esiintyneen haittavaikutuksia, tapaukset olivat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin mukaisia.

Mykofenolaattimofetiilin yliannoksen odotetaan voivan aiheuttaa immuunijärjestelmän liiallista lamaantumista ja infektiotiltiluden lisääntymistä sekä luuydinlammaa (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, Myfenax-hoito 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 elimistöstä vähentämällä lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa (ks. kohta 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

### Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on voimakas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli IMPDH:n estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiininukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien proliferaatio on erittäin riippuvainen puriinien *de novo* -synteesistä, kun taas muut solutyypit kykenevät käyttämään korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattiset vaikutukset kohdistuvat voimakkaammin lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.

Mykofenolihappo estää IMPDH:ta ja siitä aiheutuvaa lymfosyyttien puutosta, mutta se vaikuttaa myös solujen tarkastuspisteisiin, jotka vastaavat lymfosyyttien metabolisesta ohjelmoinnista. Ihmisen CD4+ T soluja käyttämällä on osoitettu, että mykofenolihappo siirtää lymfosyyteissä transkriptiotoiminnot proliferatiivisesta tilasta metabolian kannalta oleellisiin kataboliaprosesseihin ja eloonjääntiin. Tästä aiheutuu T-soluille anerginen tila, jossa solut eivät enää vastaa niiden spesifiseen antigeeniin.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu presysteemisen metabolian avulla kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi. Mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivinen vaikutus korreloi mykofenolihappopitoisuuden kanssa. Tämä on osoitettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyötyosuus on mykofenolihapon AUC-arvon perusteella 94 % laskimoon annettuun annokseen verrattuna. Ruoka ei vaikuttanut mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen (mykofenolihapon AUC-arvon perusteella), kun munuaisensiirtopotilaiden annostus oli 1,5 g kaksi kertaa vuorokaudessa. Mykofenolihapon huippupitoisuus (mykofenolihapon  $C_{max}$ -arvo) kuitenkin pieneni 40 % ruokailun yhteydessä. Suun kautta tapahtuneen annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

### Jakautuminen

Plasman mykofenolihappopitoisuudet suurenevät toissijaisesti enterohepaattisen kierron tuloksena noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Samanaikaiseen kolestyramiinin (4 g kolme kertaa vuorokaudessa) antoon liittyy mykofenolihapon AUC-arvon pieneminen 40 %, mikä osoittaa enterohepaattisen kierron suuren merkityksen.

Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin. Varhaisessa, siirtoleikkauksen jälkeisessä vaiheessa (< 40 päivää) munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaan mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli noin 30 % pienempi ja  $C_{max}$  noin 40 % pienempi kuin myöhemmin (3–6 kuukautta) siirtoleikkauksen jälkeen.

### Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiassa glukuronyylitransferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu mykofenolihapon farmakologisesti inaktiivinen fenoliglukuronidi (MPAG). *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kiertokulun kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyliiglukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyliiglukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

### Eliminaatio

Vain vähäinen määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilista havaittiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti merkityllä mykofenolaattimofetiilillä ja ne osoittavat,

että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon fenoliglukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen fenoliglukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä mykofenolihapon fenoliglukuronidia kuitenkin poistuu, kun pitoisuudet plasmassa ovat suuret (> 100 mikrog/ml). Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista uudelleenkiertoa 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.

Enterohepaattinen uudelleenkierto häiritsee mykofenolihapon jakautumisparametrien tarkkaa määrittystä; vain laskennalliset arvot voidaan ilmoittaa. Likimääräiset puhdistuma-arvot ovat terveillä vapaaehtoisilla 10,6 l/h ja autoimmunisairautta sairastavilla potilailla 8,27 l/h, ja puoliintumisajan havaittiin olleen 17 h. Elinsiirtopotilailla keskimääräiset puhdistuma-arvot olivat suuremmat (vaihteluväli 11,9–34,9 l/h) ja puoliintumisajan keskimääräiset arvot olivat lyhyemmät (5–11 h); erot munuaisen-, maksan- ja sydämensiirtopotilaiden välillä olivat pienet. Nämä eliminaation parametrit vaihtelevat yksittäisillä potilailla muilla immunosuppressiivisilla lääkkeillä annettavan samanaikaisen hoidon, elinsiirron jälkeen kuluneen ajan, plasman albuminipitoisuuden ja munuaisten toiminnan perusteella. Nämä tekijät selittävät, miksi mykofenolaattimofetiilin ja siklosporiinin samanaikaisessa käytössä on havaittu pienentynyt altistus (ks. kohta 4.5) ja miksi pitoisuus plasmassa usein suurenee ajan mittaan verrattuna heti elinsiirron jälkeen havaittuihin pitoisuuksiin.

### Erityispotilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC-arvo oli plasmassa 28–75 % suurempi vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (glomerulusfiltraatio alle 25 ml/min<sup>-1</sup>/1,73 m<sup>2</sup>) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievempää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi jokaisessa ryhmässä. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräinen AUC-arvo oli kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, mikä on yhdenmukaista mykofenolihapon fenoliglukuronidin eliminaatiosta olevien tietojen kanssa. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vaikeaa, kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla vaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista sydämen- tai maksansiirtopotilaista.

#### *Munuaissiirteiden toiminnan viivästyminen*

Jos potilaan munuaissiirteiden toiminta alkoi siirtoleikkauksen jälkeen viiveellä, mykofenolihapon keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot olivat verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Plasman mykofenolihapon fenoliglukuronidin keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa suuremmat kuin potilailla, joilla siirteiden toiminta ei viivästynyt. Sekä plasmassa vapaana aineena esiintyvä MPA:n osuus että sen pitoisuus saattavat suurentua ohimenevästi potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Myfenax-annoksen muuttaminen ei näytä olevan tarpeen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan parenkymisairaus ei juuri vaikuttanut mykofenolihapon glukuronidaatioon alkoholimaksakirroosipotilailla. Vaikutukset glukuronidaatioon riippuvat ilmeisesti itse kyseessä olevasta maksataudista. Vaikutus voi olla erilainen, jos maksatautiin liittyy pääasiassa sappiteiden vaurioita, kuten esim. primaarisessa biliarisessa kirroosissa.

#### *Pediatriiset potilaat*

Farmakokineettisia parametreja on tutkittu 49 (iältään 2-18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m<sup>2</sup> mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa vuorokaudessa. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailta, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa vuorokaudessa heti munuaisensiirron jälkeen sekä myöhemmin. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samankaltaisia kaikissa ikäryhmissä heti munuaisensiirron jälkeen sekä myöhemmin.

#### *Iäkkäät*

Mykofenolaattimofetiilin ja sen metaboliittien farmakokinetiikan ei todettu muuttuneen vanhuksilla (≥ 65-vuotiaalla) nuorempiin elinsiirtopotilaisiin verrattuna.

#### *Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat:*

Mykofenolaattimofetiilin (1 g kaksi kertaa vuorokaudessa) ja yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,20 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg), samanaikaisen annon vaikutusta tutkittiin kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan 18 naisella, joilla ei ollut siirrettä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressiivisia lääkkeitä), ja tutkimuksessa osoitettiin, ettei mykofenolaattimofetiilillä ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Mykofenolaattimofetiili ei myöskään vaikuta luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) eikä progesteronin pitoisuuksiin seerumissa. Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan kliinisesti oleellisesti (ks. myös kohta 4.5).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Mykofenolaattimofetiili ei osoittautunut koemalleissa tuumorigeeniseksi. Eläimillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa suurin annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g/vrk hoitoannoksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) verrattuna sydämensiirtopotilaiden altistukseen suositellulla hoitoannoksella 3 g vuorokaudessa.

Kaksi genotoksisuuskoetta (hiiren lymfoomakoe *in vitro* ja hiiren luuytimen mikrotumakoe *in vivo*) osoitti mykofenolaattimofetiilin voivan aiheuttaa rakenteellisia poikkeavuuksia kromosomeihin. Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muissa geenimutaatioiden havaitsemiseksi tehdyissä kokeissa *in vitro* ei havaittu genotoksisia vaikutuksia.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa havaittiin sikiöresorptiota ja epämuodostumia, kun rottien annos oli 6 mg/kg/vrk ja kaniinien 90 mg/kg/vrk. Rottien epämuodostumat olivat mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia ja kaniineilla kardiovaskulaarisia ja munuaisten poikkeavuuksia, kuten sydämen sijainti rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijainti sekä pallea- ja napatyrä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annoksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta tai vähemmän munuaisensiirtopotilaille suositellulla hoitoannoksella 2 g/vrk ja noin 0,3-kertainen verrattuna sydämensiirtopotilaiden kliiniseen altistukseen suositellulla hoitoannoksella 3 g/vrk (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin vaikuttavan ensisijaisesti verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus munuaisensiirtopotilaiden suositellulla 2 g:n vuorokausiannoksella. Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistöön kohdistuvia vaikutuksia, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositelluilla annoksilla. Apinoilla havaittiin suurimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus sama tai suurempi kuin kliininen altistus) ruoansulatuselimistöön ja munuaisiin kohdistuvia elimistön kuivumiseen viittaavia vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin ei-kliininen toksisuusprofiili vaikuttaa olevan yhdenmukainen ihmisellä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittavaikutuksiin nähden, mistä saadaan tätä potilasryhmää paremmin koskevaa turvallisuustietoa (ks. kohta 4.8).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin:

mikrokiteinen selluloosa  
povidoni K-30  
magnesiumstearaatti  
kroskarmelloosinatrium

Tabletin kalvopäällyste:

hypromelloosi (HPMC 2910)  
titaanidioksidi (E 171)  
makrogoli (PEG 400)  
talkki  
indigokarmiini alumiinilakka (E 132)  
musta rautaoksidi (E 172)  
punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpinäkyvät PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 50 tablettia, 100, 150, 50 x 1 tai 100 x 1 tablettia sekä monipakkaukset, joissa on 150 (3 x 50) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/438/003 (50 tablettia)

EU/1/07/438/004 (150 tablettia)  
EU/1/07/438/005 (50x1 tablettia)  
EU/1/07/438/007 (100 tablettia)  
EU/1/07/438/008 (100x1 tablettia)  
EU/1/07/438/010 (150 (3x50) tablettia).

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. helmikuuta 2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. marraskuuta 2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
Debrecen H-4042  
Unkari

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.  
Mogilska 80 Str.  
31-546 Krakow  
Puola

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta sekä raskauden seurantaan koskevasta kyselylomakkeesta, viestintä- ja jakelukanavat sekä ohjelmaa koskevat muut seikat mukaan lukien.

Koulutusohjelman tarkoituksena on varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat ovat tietoisia Myfenax-valmisteen teratogeenisuudesta ja mutageenisuudesta, raskaustestien edellyttämisestä ennen Myfenax-hoidon aloittamista, sekä mies- että naispotilaiden ehkäisyä koskevista vaatimuksista sekä siitä, miten pitää toimia, jos raskaus alkaa -hoidon aikana.

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Myfenax on markkinoilla, että kaikki Myfenax-valmistetta oletettavasti määräävät tai toimittavat terveydenhuollon ammattilaiset sekä kaikki valmistetta oletettavasti käyttävät potilaat saavat seuraavan koulutuspaketin:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun koulutusmateriaaliin pitää sisältyä

- valmisteyhteenvedo
- opas terveydenhuollon ammattilaisille.

Potilaan tietopakettiin pitää sisältyä

- pakkausseloste
- potilasopas.

Koulutusmateriaaliin pitää sisältyä seuraavat keskeiset osat:

Terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille pitää olla saatavana erilliset oppaat. Potilaille pitää olla tarkoituksenmukaisesti erikseen miehiä ja naisia koskevat tekstit. Näissä oppaissa pitää käsitellä seuraavat aiheet:

- Lukijalle kerrotaan kummankin oppaan johdannossa, että oppaan on tarkoitus antaa tietoa siitä, että sikiön altistumista on vältettävä ja miten mykofenolaattimofetiiliin liittyvien synnynnäisten epämuodostumien ja keskenmenojen riski voidaan minimoida. Oppaassa mainitaan myös, että se on hyvin tärkeä, mutta ei sisällä täydellisiä tietoja mykofenolaattimofetiilista, joten lääkkeen yhteydessä toimitettava valmisteyhteenvedo (terveydenhuollon ammattilaisille) ja pakkausseloste (potilaille) pitää myös lukea huolellisesti.
- Taustatiedot mykofenolaattimofetiilin teratogeenisuudesta ja mutageenisuudesta ihmiselle. Tässä osiossa esitetään tärkeitä taustatietoja mykofenolaattimofetiilin teratogeenisuudesta ja mutageenisuudesta. Siinä kerrotaan valmisteyhteenvedon sisältämien tietojen mukaisesti tarkemmin riskin luonteesta ja suuruudesta. Tässä kohdassa esitettyjen tietojen avulla on helpompi ymmärtää riskit oikein ja siinä selitetään perusteet seuraaville raskauden ehkäisytoimenpiteille. Oppaissa pitää mainita myös, että potilas ei saa antaa tätä lääkettä kenellekään toiselle henkilölle.
- Potilaiden neuvonta: Tässä kohdassa painotetaan, että terveydenhuollon ammattilaisen ja potilaan välillä on tärkeää käydä perusteellisesti, informatiivisesti ja jatkuvasti keskustelua mykofenolaattimofetiiliin liittyvistä raskautta koskevista riskeistä ja olennaisista riskin minimointimenetelmistä, mukaan lukien muut hoitovaihtoehdot, jos mahdollista. Raskauden suunnittelun välttämättömyyttä korostetaan.
- Sikiön altistumisen välttäminen: Ehkäisyä koskevat vaatimukset ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa, sen aikana ja jälkeen potilaille, jotka voivat saada lapsia. Selitetään ehkäisyä koskevat vaatimukset seksuaalisesti aktiivisille miespotilaille (myös miehille, joille on tehty vasektomia) sekä naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi. Tieto ehkäisyn tarpeesta ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa sekä sen aikana ja jälkeen, mukaan lukien tieto siitä, miten pitkään ehkäisyn käyttöä on jatkettava hoidon lopettamisen jälkeen, pitää mainita selkeästi.

Naisia koskevassa tekstissä pitää lisäksi selittää vaatimukset raskaustestien tekemisestä ennen mykofenolaattimofetiilihoitoa ja sen aikana, samoin kuin ohje kahdesta negatiivisesta raskaustestituloksesta ennen hoidon aloittamista sekä raskaustestien ajoituksen tärkeys. Myös tämän jälkeen tehtävien raskaustestien tarve hoidon aikana selitetään.

Ohjeet siitä, että potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana eikä vähintään kuuteen viikkoon mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa myöskään luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eivätkä 90 päivään mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Ohjeet toimenpiteistä, jos raskaus alkaa tai sitä epäillään mykofenolaattimofetiilihoidon aikana tai pian hoidon jälkeen. Potilaille kerrotaan, että mykofenolaattimofetiilihoitoa ei saa lopettaa, vaan potilaan pitää ottaa heti yhteyttä hoitavaan lääkäriin. Ohjeissa selitetään, että oikeasta menettelytavasta päätetään yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella tapauskohtaisesti hoitavan lääkärin ja potilaan välisessä keskustelussa.

Kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa pitää lisäksi sopia raskauden seurantakyselystä, jossa selvitetään mm.tietoja raskauden aikaisesta altistumisesta, ajankohta ja annos mukaan lukien, hoidon kesto ennen raskautta ja sen aikana, samanaikaisesti käytetyt lääkkeet, tunnetut teratogeeniset riskit sekä kattavat tiedot synnynnäisistä epämuodostumista.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Myfenax 250 mg kapseli, kova  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kapselia  
300 kapselia  
100x1 kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Myfenax-kapseleita on käsiteltävä varoen.  
Kapseleita ei saa avata eikä murskata.  
Kapselien sisältöä ei saa hengittää eikä sitä saa joutua iholle.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/438/001 (100 kapselia)  
EU/1/07/438/002 (300 kapselia)  
EU/1/07/438/006 (100x1 kapselia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Myfenax 250 mg kapselit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Myfenax 250 mg kapseli, kova  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 300 (3 pakkausta x 100) kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Myfenax-kapseleita on käsiteltävä varoen.  
Kapseleita ei saa avata eikä murskata.  
Kapselien sisältöä ei saa hengittää eikä sitä saa joutua iholle.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/438/009 (300 kapselia (3 pakkausta x 100))

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Myfenax 250 mg kapselit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Myfenax 250 mg kapseli, kova  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 kapselia  
Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Myfenax-kapseleita on käsiteltävä varoen.  
Kapseleita ei saa avata eikä murskata.  
Kapselien sisältöä ei saa hengittää eikä sitä saa joutua iholle.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/438/009

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Myfenax 250 mg kapselit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVYN FOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Myfenax 250 mg kapseli, kova  
mykofenolaattimofetiili

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Teva B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Myfenax 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

50 tablettia  
100 tablettia  
150 tablettia  
50x1 tablettia  
100x1 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kalvopäällysteisiä Myfenax-tabletteja on käsiteltävä varoen.  
Tabletteja ei saa murskata.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/438/003 (50 tablettia)  
EU/1/07/438/004 (150 tablettia)  
EU/1/07/438/005 (50x1 tablettia)  
EU/1/07/438/007 (100 tablettia)  
EU/1/07/438/008 (100x1 tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Myfenax 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Myfenax 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 150 (3 pakkausta x 50) tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kalvopäällysteisiä Myfenax-tabletteja on käsiteltävä varoen.  
Tabletteja ei saa murskata.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/438/010 150 tablettia (3 pakkausta x 50)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Myfenax 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**MONIPAKKAUKSEN SISÄPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TEKSTEJÄ)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Myfenax 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
mykofenolaattimofetiili

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

50 tablettia  
Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Kalvopäällysteisiä Myfenax-tabletteja on käsiteltävä varoen.  
Tabletteja ei saa murskata.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/07/438/010

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Myfenax 500 mg kalvopäällysteinen tabletti

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVYN FOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Myfenax 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
mykofenolaattimofetiili

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Teva B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Myfenax 250 mg kapseli, kova** mykofenolaattimofetiili

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Myfenax on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Myfenax-valmistetta
3. Miten Myfenax-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Myfenax-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Myfenax on ja mihin sitä käytetään**

Myfenax on lääke, jota käytetään estämään elimistön immuunijärjestelmän toimintaa.

Tämän lääkkeen vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili.

Myfenax-kapseleiden tarkoitus on estää elimistöä hylkimästä munuais-, sydän- tai maksasiirrettä. Sitä käytetään yhdessä muiden samalla tavoin vaikuttavien lääkkeiden (siklosporiinin ja kortikosteroidien) kanssa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Myfenax-valmistetta**

##### **VAROITUS**

Mykofenolaatti aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia ja keskenmenoja. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti ja testin tuloksen on oltava negatiivinen. Sinun on myös noudatettava lääkärin antamia ehkäisyä koskevia ohjeita.

Lääkäri kertoo sinulle ja antaa kirjallista tietoa erityisesti mykofenolaatin vaikutuksista sikiöön. Lue tiedot tarkkaan ja noudata annettuja ohjeita.

Jos jokin kohta näistä ohjeista jää epäselväksi, pyydä lääkäriä selvittämään asia sinulle ennen kuin otat mykofenolaattia. Ks. myös lisätietoja tämän kohdan otsikoiden ”Varoitukset ja varotoimet” sekä ”Raskaus, ehkäisy ja imetys” alta.

##### **Älä ota Myfenax-valmistetta**

- jos olet allerginen mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä ole ennen ensimmäisen lääkemääräyksen saamista tehnyt raskaustestiä ja saanut siitä negatiivista (ei raskaana) testitulosta, koska mykofenolaatti aiheuttaa epämuodostumia ja keskenmenoja
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemistä tai epäilet olevasi raskaana

- jos et käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. Raskaus, ehkäisy ja imetys)
- jos imetät.

Älä ota lääkettä, jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Myfenax-valmistetta.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Myfenax-hoidon

- jos olet yli 65-vuotias, sillä sinulla saattaa olla lisääntynyt haittavaikutusten, kuten tiettyjen virusinfektioiden, maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, kehittymisen riski nuorempiin potilaisiin verrattuna.
- jos sinulle ilmaantuu tulehdusoireita (esim. kuumetta, kurkkukipua), odottamattomia mustelmia ja/tai verenvuotoa.
- jos sinulla on tai on aikaisemmin ollut ruoansulatuselimistön häiriöitä, esim. mahahaava.
- jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi oman tai kumppanisi Myfenax-hoidon aikana.
- jos sinulla on perinnöllinen entsyymipuutos, kuten Lesch-Nyhanin tai Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Myfenax heikentää elimistösi vastustuskykyä. Riski sairastua ihosyöpään on tämän vuoksi suurentunut. Sinun on siksi rajoitettava altistumista auringonvalolle ja ultravioletivalolle (UV-säteilylle) käyttämällä suojaavia vaatteita ja auringonsuojavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

Et saa luovuttaa verta Myfenax-hoidon aikana etkä vähintään 6 viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä Myfenax-hoidon aikana eivätkä vähintään 90 päivään hoidon lopettamisen jälkeen.

### **Lapset ja nuoret**

Myfenax-valmistetta käytetään lapsilla ja nuorilla (2-18-vuotiaat) hylkimisreaktion estoon munuaisensiirron yhteydessä.

Myfenax-valmistetta ei pidä käyttää lapsilla ja nuorilla (2-18-vuotiaat) sydämen- tai maksansiirron yhteydessä.

Myfenax-valmistetta ei pidä käyttää ollenkaan alle 2-vuotiailla lapsilla. Annossuosituksia tälle ikäryhmälle ei voida tehdä, koska tietoa lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla riittävästi.

### **Muut lääkevalmisteet ja Myfenax**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Jos jokin seuraavista koskee sinua, keskustele lääkärisi kanssa ennen Myfenax-lääkityksen aloittamista:

- käytät
  - atsatiopriinia tai muita immunosuppressiivisia lääkkeitä (niitä määrätään toisinaan potilaille elimensiirron jälkeen)
  - kolestyramiinia (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon)
  - rifampisiinia (antibiotti)
  - antasideja tai protonipumpun estäjiä (käytetään happovaivojen hoitoon, esim. aterianjälkeisiin vatsavaivoihin)
  - fosfaattia sitovia lääkkeitä (kroonisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä vähentämään fosfaatin imeytymistä)
  - antibiootteja (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
  - isavukonatsolia (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
  - telmisartaania (käytetään korkean verenpaineen hoitoon)
  - tai joitakin muita lääkkeitä (ilman reseptiä saatavat lääkkeet mukaan lukien), joista lääkäri ei ole tietoinen.
- Lääkäri antaa lisäohjeita jos tarvitset rokotuksen (eläviä rokotteita).

### **Raskaus, ehkäisy ja imetys**

### **Myfenax-hoitoa saavien naisten ehkäisy**

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä Myfenax hoidon kanssa tehokasta ehkäisymenetelmää:

- ennen Myfenax-hoidon aloittamista
- koko Myfenax-hoidon ajan
- 6 viikon ajan Myfenax-hoidon loputtua.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten soveltuvasta ehkäisymenetelmästä. Tämä riippuu henkilökohtaisesta tilanteestasi. Mieluiten on käytettävä kahta ehkäisymenetelmää, koska siten vähennetään tahattoman raskauden riskiä. **Jos epäilet, että ehkäisysi saattaa olla pettänyt tai jos olet unohtanut ottaa ehkäisytabletin, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.**

Et voi tulla raskaaksi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on ollut vaihdevuodet: olet vähintään 50 vuotta ja viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin vuosi (jos kuukautiset ovat jääneet pois syöpähoitojen seurauksena, raskaaksi tulo on edelleen mahdollista)
- munanjohtimesi ja molemmat munasarjasi on kirurgisesti poistettu (molemmipuolinen salpingo-ooforektomia)
- kohtusi on kirurgisesti poistettu (hysterektomia)
- munasarjasi eivät enää toimi (ennenaikainen munasarjojen toimintahäiriö, jonka gynekologi on vahvistanut)
- sinulla on yksi seuraavista harvinaisista synnynnäisistä tiloista, joka estää raskaaksi tulon: XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä tai kohdun synnynnäinen puuttuminen
- olet lapsi tai teini-ikäinen nuori, jolla kuukautiset eivät ole vielä alkaneet.

### **Myfenax-hoitoa saavien miesten ehkäisy**

Saataavissa oleva näyttö ei osoita, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä käyttää mykofenolaattia. Riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Sinun tai naiskumppanisi on varotoimenä suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 90 päivää Myfenax-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele mahdollisista riskeistä ja vaihtoehtoisista hoidoista lääkärin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo sinulle raskauteen liittyvistä riskeistä ja muista elinsiirteen hylkimisenestoon käytettävistä hoitovaihtoehtoista

- jos suunnittelet raskaaksi tulemistä
- jos kuukautisesi jäävät tai epäilet niiden jääneen tulematta, jos sinulla on epätavallista kuukautisvuotoa tai epäilet, että olet raskaana
- jos olet sukupuoliyhteydessä etkä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Jos tulet raskaaksi mykofenolaattihoidon aikana, sinun on ilmoitettava siitä heti lääkäriille. Jatka kuitenkin Myfenax-hoitoa, kunnes pääset lääkärin vastaanotolle.

### *Raskaus*

Mykofenolaatti aiheuttaa hyvin usein keskenmenon (50 %) ja sikiölle vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia (23–27 %). Raportoituja synnynnäisiä epämuodostumia ovat olleet korvien, silmien, kasvojen (huuli- ja suulakihalkio), sormien kehityksen, sydämen, ruokatorven (nielun mahaan yhdistävän kanavan), munuaisten ja hermoston (esimerkiksi selkäydintyrä, jossa selkärangan luiden kehitys on poikkeava) epämuodostumat. Vauvallasi saattaa olla yksi tai useita tällaisia epämuodostumia. Jos olet nainen ja saatat tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti, jonka tuloksen pitää olla negatiivinen, ja sinun on noudatettava lääkärin antamia raskauden ehkäisyä koskevia ohjeita. Lääkäri saattaa tehdä useamman kuin yhden raskaustestin varmistaakseen ennen hoitoa, että et ole raskaana.

*Imetys*

Älä käytä Myfenax-valmistetta, jos imetät. Pieniä lääkeainemääriä saattaa kulkeutua äidinmaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Myfenax-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on uneliaisuutta, tunnottomuutta tai sekavuutta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on kohentunut.

### **Myfenax sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Myfenax-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoitosi aloittaa ja sitä seuraa elinsiirtoihin erikoistunut lääkäri.

Tavanomainen Myfenax-annostus on:

### **Munuaisensiirto**

#### Aikuiset

Ensimmäinen annos annetaan 72 tunnin kuluessa siirtoleikkauksesta. Suositeltu annostus on 8 kapselia vuorokaudessa (2 g vaikuttavaa ainetta) kahteen annokseen jaettuna. Ota siis 4 kapselia aamulla ja 4 kapselia illalla.

#### Lapset ja nuoret (2-18-vuotiaat)

Annos vaihtelee lapsen koon mukaan. Lääkäri määrää sopivimman annoksen kehon pinta-alan mukaan (pituus ja paino). Suositeltu annos on 600 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa.

### **Sydämensiirto**

#### Aikuiset

Ensimmäinen annos annetaan viiden vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta. Suositeltu annos on 12 kapselia vuorokaudessa (3 g vaikuttavaa ainetta) kahteen annokseen jaettuna. Ota siis 6 kapselia aamulla ja 6 kapselia illalla.

#### Lapset

Tietoa Myfenax-valmisteen käytöstä lapsille, joille on tehty sydämensiirto, ei ole saatavana.

### **Maksansiirto**

#### Aikuiset

Ensimmäinen annos suun kautta otettavaa Myfenax-valmistetta annetaan vähintään neljän päivän kuluttua siirtoleikkauksesta, kun pystyt nielemään suun kautta annettavia lääkkeitä. Suositeltu annostus on 12 kapselia vuorokaudessa (3 g vaikuttavaa ainetta) kahteen annokseen jaettuna. Ota siis 6 kapselia aamulla ja 6 kapselia illalla.

#### Lapset

Tietoa Myfenax-valmisteen käytöstä lapsille, joille on tehty maksansiirto, ei ole saatavana.

### **Antotapa ja antoreitti**

Kapselit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa. Voit ottaa kapselit joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Kapseleita ei saa jakaa eikä murskata. Rikkoutuneita tai haljenneita kapseleita ei saa käyttää. Rikkoutuneista kapseleista vuotaneeseen jauheeseen ei saa koskea. Jos kapseli rikkoutuu vahingossa,

pese lääkejauheen kanssa kosketuksiin joutuneet ihoalueet saippualla ja vedellä. Jos jauhetta joutuu rikkoutuneesta kapselista silmiin tai suuhun, huuhtele ne perusteellisesti pelkällä runsaalla juoksevalla vedellä.

Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitset immuunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää siirteen hyljintää.

#### **Jos otat enemmän Myfenax-valmistetta kuin sinun pitäisi**

On tärkeää, ettet ota enempää kapseleita kuin lääkäri on sinulle määrännyt. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaalan päivystyspoliklinikkaan, jos olet ottanut enemmän kapseleita kuin mitä lääkäri on määrännyt tai jos epäilet lapsen nieleen niitä.

#### **Jos unohtat ottaa Myfenax-valmistetta**

Jos unohtat ottaa lääkkeesi (milloin tahansa), ota se heti kun huomaat ja jatka lääkkeen ottamista normaalin aikataulun mukaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

#### **Jos lopetat Myfenax-valmisteen oton**

Älä lopeta itse Myfenax-hoitoa, vaikka tuntisit olosi paremmaksi. On erittäin tärkeää ottaa lääkettä lääkärin määräämän ajanjakson ajan. Myfenax-hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirteen hyljintäreaktion mahdollisuutta. Lääkitystä ei saa lopettaa, ellei lääkäri ole niin kehottanut.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jotain seuraavista vakavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:**

- sinulla on infektion merkkejä, kuten kuumetta tai kurkkukipua
- sinulla on odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- sinulla on ihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta, johon liittyy hengitysvaikeuksia – sinulla saattaa olla lääkkeestä johtuva vakava allerginen reaktio (esim. anafylaksia, angioedeema)
- sinulla on mustia tai verisiä ulosteita tai oksennat verta tai tummia hiukkasia, jotka näyttävät kahvinpuruilta. Ne voivat olla merkkejä vatsan tai sisäelinten verenvuodosta.

Tiettyjen haittavaikutusten yleisyys riippuu elinsiirteestä, joten joitakin haittavaikutuksia voi esiintyä useammin tai harvemmin riippuen siitä, käytätkö tätä lääkevalmistetta sydän- vai munuaissiirteen hyljinnän estoon. Selkeyden vuoksi kaikki haittavaikutukset on lueteltu suurimman esiintyvyyden mukaisesti.

#### **Muut haittavaikutukset**

*Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- bakteeri-, virus- ja/tai sieni-infektiot
- vakava infektio, joka saattaa vaikuttaa koko elimistöön
- veren valkosolujen, verihiutaleiden tai punasolujen määrän väheneminen, joka voi johtaa infektioiden, mustelmien, verenvuodon, hengenahdistuksen ja heikkouden tunteen vaaran suurenemiseen
- ihonalainen verenvuoto
- veren valkosolujen määrän suureneminen
- elimistön liikahappoisuus

- veren suuri kolesteroli- ja/tai rasva-ainepitoisuus
- veren suuri sokeripitoisuus
- veren suuri kaliumpitoisuus, veren pieni kalium-, magnesium-, kalsium- ja/tai fosfaattipitoisuus
- veren suuri virtsahappopitoisuus, kihti
- levottomuus; ajatusten, havaitsemisen ja tietoisuuden tasojen poikkeavuudet; masennus, ahdistuneisuus, nukkumisvaikeudet
- lisääntynyt lihasjänteys, vapina, uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, kihelmöinti, pistely tai puutuminen
- sydämen syketiheyden kiihtyminen
- matala tai korkea verenpaine, verisuonten laajeneminen
- nesteen kertyminen, keuhkoon, hengenahdistus, yskä
- vatsan turvotus
- oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
- ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat
- ruokahalun heikkeneminen
- eri laboratorioarvojen muutokset
- maksatulehdus, ihon ja silmän valkuaisen keltaisuus
- ihon kasvu, ihottuma, akne
- lihasheikkous
- nivelkipu
- munuaisongelmat
- verivirtsaisuus
- kuume, viluisuus, kipu, huonovointisuus, heikkouden ja voimattomuuden tunne
- nesteen kertyminen elimistöön
- sisäelimen osan tai kudoksen tunkeutuminen vatsalihasten heikon kohdan läpi
- lihaskipu, niska- ja selkäkipu.

*Yleiset (saattaa esiintyä jopa yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- ihosyöpä, ihon hyvänlaatuiset kasvaimet
- kudoksen poikkeava kasvu ja liikakasvu
- kaikkien verisolujen määrän väheneminen
- imusolmukkeiden hyvänlaatuinen laajeneminen, ihon tulehdusmuutokset (pseudolymfooma)
- painonlasku
- epänormaali ajattelu
- kouristuskohtaus
- makuaistin häiriöt
- laskimoveritulppa
- vatsan sisäseinämää vuoraavan ja useimpia vatsan elimiä peittävän kudoksen tulehdus
- suolitukos
- suolitulehdus, joka aiheuttaa vatsakipua tai ripulia (ja jonka joskus aiheuttaa sytomegalovirus), suu-, ja/tai maha- ja/tai pohjukaissuolihaava, maha-, ruokatorvi- ja/tai suu- ja huulitulehdus
- röyhtäily
- hiustenlähtö
- huonovointisuus
- ienkudoksen liikakasvu
- haimatulehdus, joka aiheuttaa vaikeaa vatsa- ja selkäkipua.

*Melko harvinaiset (saattaa esiintyä jopa yhdellä potilaalla sadasta)*

- alkueläininfektiot
- imukudoksen lisäkasvu, pahanlaatuiset kasvaimet mukaan lukien
- veren punasolujen riittämätön tuotanto
- vakavat luuydinsairaudet
- imunesteen kertyminen elimistöön

- hengenahdistus, yskä, jotka voivat johtua keuhkoputkien laajentumasta (sairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet epänormaalisti) tai keuhkofibroosista (keuhkojen arpeutumisesta). Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu pitkittyvää yskää tai hengenahdistusta.
- veren vasta-aineiden määrän väheneminen
- veren tiettyjen valkosolujen määrän vaikea väheneminen (mahdollisia oireita ovat kuume, kurkkukipu, tiheät infektiot) (agranulosytoosi).

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)*

- ohutsuolen sisäseinämän muutokset (suolinukkakato)
- aivoja ja selkäydintä peittävän kalvon vakava tulehdus
- sydämen ja sydänläppien vakava tulehdus
- bakteeri-infektiot, jotka johtavat yleensä vakavaan keuhkohäiriöön (tuberkuloosiin, atyyypiseen mykobakteeri-infektioon)
- vakava munuaissairaus (BK-viruksen aiheuttama nefropatia)
- vakava keskushermostosairaus (JC-viruksen aiheuttama etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia)
- veren tiettyjen valkosolujen määrän väheneminen (neutropenia)
- tiettyjen valkosolujen muodon muuttuminen.

Älä itse lopeta lääkitystäsi, ellet ole keskustellut siitä lääkärisi kanssa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Myfenax-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Myfenax sisältää**

- Vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili. Yksi kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.
- Muut aineet ovat:  
Kapselin ydin  
 esigelatinoitu maissitärkkelys  
 povidoni K-30  
 kroskarmelloosinatrium  
 magnesiumstearaatti  
Kapselikuori  
 yläosa

indigokarmiini (E 132)

titaanidioksidi (E 171)

liivate

*alaosa*

punainen rautaoksidi (E 172)

keltainen rautaoksidi (E 172)

titaanidioksidi (E 171)

liivate

Muste sisältää: shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli ja kaliumhydroksidi

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Kapseli, kova

Yläosa: vaaleanruskea, läpikuultamaton, jossa pitkittäissuuntainen painatus ”250”

Alaosa: vaaleansininen, läpikuultamaton, jossa pitkittäissuuntainen painatus ”M”

Myfenax 250 mg kapseli, kova: PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkaus, jossa 100, 300 tai 100x1 kapselia ja monipakkausissa, jotka sisältävät 300 (3 pakkausta x 100) kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

#### **Myyntiluvan haltija**

TEVA B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Alankomaat

#### **Valmistajat**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company

Pallagi út 13.

Debrecen H-4042

Unkari

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.

Mogilska 80 Str.

31-546 Krakow

Puola

Pharmachemie B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД

Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 5222900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Myfenax 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen mykofenolaattimofetiili**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Myfenax on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Myfenax-valmistetta
3. Miten Myfenax-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Myfenax-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Myfenax on ja mihin sitä käytetään**

Myfenax on lääke, jota käytetään estämään elimistön immuunijärjestelmän toimintaa.

Tämän lääkkeen vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili.

Myfenax-tablettien tarkoitus on estää elimistöä hylkimästä munuais-, sydän- tai maksasiirrettä. Sitä käytetään yhdessä muiden samalla tavoin vaikuttavien lääkkeiden (siklosporiinin ja kortikosteroidien) kanssa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat Myfenax-valmistetta**

##### **VAROITUS**

Mykofenolaatti aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia ja keskenmenoja. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti ja testin tuloksen on oltava negatiivinen. Sinun on myös noudatettava lääkärin antamia ehkäisyä koskevia ohjeita.

Lääkäri kertoo sinulle ja antaa kirjallista tietoa erityisesti mykofenolaatin vaikutuksista sikiöön. Lue tiedot tarkkaan ja noudata annettuja ohjeita.

Jos jokin kohta näistä ohjeista jää epäselväksi, pyydä lääkäriä selvittämään asia sinulle ennen kuin otat mykofenolaattia. Ks. myös lisätietoja tämän kohdan otsikoiden ”Varoitukset ja varotoimet” sekä ”Raskaus, ehkäisy ja imetys” alta.

##### **Älä ota Myfenax-valmistetta**

- jos olet allerginen mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä ole ennen ensimmäisen lääkemääräyksen saamista tehnyt raskaustestiä ja saanut siitä negatiivista (ei raskaana) testitulosta, koska mykofenolaatti aiheuttaa epämuodostumia ja keskenmenoja
- jos olet raskaana tai suunnittelet raskaaksi tulemistä tai epäilet olevasi raskaana

- jos et käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. Raskaus, ehkäisy ja imetys)
- jos imetät.

Älä ota lääkettä, jos jokin yllä mainituista asioista liittyy sinuun. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Myfenax-valmistetta.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Myfenax-hoidon

- jos olet yli 65-vuotias, sillä sinulla saattaa olla lisääntynyt haittavaikutusten, kuten tiettyjen virusinfektioiden, maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, kehittymisen riski nuorempiin potilaisiin verrattuna.
- jos sinulle ilmaantuu tulehdusoireita (esim. kuumetta, kurkkukipua), odottamattomia mustelmia ja/tai verenvuotoa
- jos sinulla on tai on aikaisemmin ollut ruoansulatuselimistön häiriöitä, esim. mahahaava.
- jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi oman tai kumppanisi Myfenax-hoidon aikana.
- jos sinulla on perinnöllinen entsyymipuutos, kuten Lesch-Nyhanin tai Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Myfenax heikentää elimistösi vastustuskykyä. Riski sairastua ihosyöpään on tämän vuoksi suurentunut. Sinun on siksi rajoitettava altistumista auringonvalolle ja ultravioletivalolle (UV-säteilylle) käyttämällä suojaavia vaatteita ja auringonsuojavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

Et saa luovuttaa verta Myfenax-hoidon aikana etkä vähintään 6 viikkoon hoidon lopettamisen jälkeen. Miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä Myfenax-hoidon aikana eivätkä vähintään 90 päivään hoidon lopettamisen jälkeen.

### **Lapset ja nuoret**

Myfenax-valmistetta käytetään lapsilla ja nuorilla (2-18-vuotiaat) hylkimisreaktion estoon munuaisensiirron yhteydessä.

Myfenax-valmistetta ei pidä käyttää lapsilla ja nuorilla (2-18-vuotiaat) sydämen- tai maksansiirron yhteydessä.

Myfenax-valmistetta ei pidä käyttää ollenkaan alle 2-vuotiailla lapsilla. Annossuosituksia tälle ikäryhmälle ei voida tehdä, koska tietoa lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla riittävästi.

### **Muut lääkevalmisteet ja Myfenax**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä,

Jos jokin seuraavista koskee sinua, keskustele lääkärisi kanssa ennen Myfenax-lääkityksen aloittamista:

- käytät
  - atsatiopriinia tai muita immunosuppressiivisia lääkkeitä (niitä määrätään toisinaan potilaille elimensiirron jälkeen)
  - kolestyramiinia (korkeiden kolesteroliarvojen hoitoon)
  - rifampisiinia (antibiotti)
  - antasideja tai protonipumpun estäjiä (käytetään happovaivojen hoitoon, esim. aterianjälkeisiin vatsavaivoihin)
  - fosfaattia sitovia lääkeaineita (kroonisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä vähentämään fosfaatin imeytymistä)
  - antibiootteja (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
  - isavukonatsolia (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
  - telmisartaania (käytetään korkean verenpaineen hoitoon)
  - tai joitakin muita lääkkeitä (ilman reseptiä saatavat lääkkeet mukaan lukien), joista lääkärisi ei ole tietoinen.
- Lääkäri antaa lisäohjeita jos tarvitset rokotuksen (eläviä rokotteita).

### **Raskaus, ehkäisy ja imetys**

### **Myfenax-hoitoa saavien naisten ehkäisy**

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä Myfenax-hoidon kanssa tehokasta ehkäisymenetelmää:

- ennen Myfenax-hoidon aloittamista
- koko Myfenax-hoidon ajan
- 6 viikon ajan Myfenax-hoidon loputtua.

Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten soveltuvasta ehkäisymenetelmästä. Tämä riippuu henkilökohtaisesta tilanteestasi. Mieluiten on käytettävä kahta ehkäisymenetelmää, koska siten vähennetään tahattoman raskauden riskiä. **Jos epäilet, että ehkäisysi saattaa olla pettänyt tai jos olet unohtanut ottaa ehkäisytabletin, ota mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.**

Et voi tulla raskaaksi, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on ollut vaihdevuodet: olet vähintään 50 vuotta ja viimeisistä kuukautisista on kulunut enemmän kuin vuosi (jos kuukautiset ovat jääneet pois syöpähoitojen seurauksena, raskaaksi tulo on edelleen mahdollista)
- munanjohtimesi ja molemmat munasarjasi on kirurgisesti poistettu (molemminpuolinen salpingo-ooforektomia)
- kohtusi on kirurgisesti poistettu (hysterektomia)
- munasarjasi eivät enää toimi (ennenaikainen munasarjojen toimintahäiriö, jonka gynekologi on vahvistanut)
- sinulla on yksi seuraavista harvinaisista synnynnäisistä tiloista, joka estää raskaaksi tulon: XY-genotyyppi, Turnerin oireyhtymä tai kohdun synnynnäinen puuttuminen
- olet lapsi tai teini-ikäinen nuori, jolla kuukautiset eivät ole vielä alkaneet.

### **Myfenax-hoitoa saavien miesten ehkäisy**

Saataavissa oleva näyttö ei osoita, että epämuodostumien tai keskenmenojen riski olisi tavanomaista suurempi, jos isä käyttää mykofenolaattia. Riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois. Sinun tai naiskumppanisi on varotoimenä suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 90 päivää Myfenax-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele mahdollisista riskeistä ja vaihtoehtoisista hoidoista lääkärin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo sinulle raskauteen liittyvistä riskeistä ja muista elinsiirteen hylkimisenestoon käytettävistä hoitovaihtoehtoista

- jos suunnittelet raskaaksi tulemistä
- jos kuukautisesi jäävät tai epäilet niiden jääneen tulematta, jos sinulla on epätavallista kuukautisvuotoa tai epäilet, että olet raskaana
- jos olet sukupuoliyhteydessä etkä käytä tehokasta ehkäisymenetelmää.

Jos tulet raskaaksi mykofenolaattihoidon aikana, sinun on ilmoitettava siitä heti lääkäriille. Jatka kuitenkin Myfenax-hoitoa, kunnes pääset lääkärin vastaanotolle.

### *Raskaus*

Mykofenolaatti aiheuttaa hyvin usein keskenmenon (50 %) ja sikiölle vaikeita synnynnäisiä epämuodostumia (23–27 %). Raportoituja synnynnäisiä epämuodostumia ovat olleet korvien, silmien, kasvojen (huuli- ja suulakihalkio), sormien kehityksen, sydämen, ruokatorven (nielun mahaan yhdistävän kanavan), munuaisten ja hermoston (esimerkiksi selkäydintyrä, jossa selkärangan luiden kehitys on poikkeava) epämuodostumat. Vauvallasi saattaa olla yksi tai useita tällaisia epämuodostumia. Jos olet nainen ja saatat tulla raskaaksi, sinun on tehtävä ennen hoidon aloittamista raskaustesti, jonka tuloksen pitää olla negatiivinen, ja sinun on noudatettava lääkärin antamia raskauden ehkäisyä koskevia ohjeita. Lääkäri saattaa tehdä useamman kuin yhden raskaustestin varmistaakseen ennen hoitoa, että et ole raskaana.

### *Imetys*

Älä käytä Myfenax-valmistetta, jos imetät. Pieniä lääkeainemääriä saattaa kulkeutua äidinmaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Myfenax-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on uneliaisuutta, tunnottomuutta tai sekavuutta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on kohentunut.

### **Myfenax sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Myfenax-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoitosi aloittaa ja sitä seuraa elinsiirtoihin erikoistunut lääkäri.

Tavanomainen Myfenax-annostus on:

### **Munuaisensiirto**

#### Aikuiset

Ensimmäinen annos annetaan 72 tunnin kuluessa siirtoleikkauksesta. Suositeltu annostus on 4 tablettia vuorokaudessa (2 g vaikuttavaa ainetta) kahteen annokseen jaettuna. Ota siis 2 tablettia aamulla ja 2 tablettia illalla.

#### Lapset ja nuoret (2-18-vuotiaat)

Annos vaihtelee lapsen koon mukaan. Lääkäri määrää sopivimman annoksen kehon pinta-alan mukaan (pituus ja paino). Suositeltu annos on 600 mg/m<sup>2</sup> kaksi kertaa vuorokaudessa.

### **Sydämensiirto**

#### Aikuiset

Ensimmäinen annos annetaan viiden vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta. Suositeltu annostus on 6 tablettia vuorokaudessa (3 g vaikuttavaa ainetta) kahteen annokseen jaettuna. Ota siis 3 tablettia aamulla ja 3 tablettia illalla.

#### Lapset

Tietoa Myfenax-valmisteen käytöstä lapsille, joille on tehty sydämensiirto, ei ole saatavana.

### **Maksansiirto**

#### Aikuiset

Ensimmäinen annos suun kautta otettavaa Myfenax-valmistetta annetaan vähintään neljän päivän kuluttua siirtoleikkauksesta, kun pystyt nielemään suun kautta annettavia lääkkeitä. Suositeltu annostus on 6 tablettia vuorokaudessa (3 g vaikuttavaa ainetta) kahteen annokseen jaettuna. Ota siis 3 tablettia aamulla ja 3 tablettia illalla.

#### Lapset

Tietoa Myfenax-valmisteen käytöstä lapsille, joille on tehty maksansiirto, ei ole saatavana.

### **Antotapa ja antoreitti**

Tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kanssa. Voit ottaa tabletit joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletteja ei saa jakaa eikä murskata.

Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitset immuunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää siirteen hyljintää.

#### **Jos otat enemmän Myfenax-valmistetta kuin sinun pitäisi**

On tärkeää ettet ota enempää tabletteja kuin lääkärisi on sinulle määrännyt. Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaalan päivystyspoliklinikkaan, jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin mitä lääkäri on määrännyt tai jos epäilet lapsen nielleen niitä.

#### **Jos unohtat ottaa Myfenax-valmistetta**

Jos unohtat ottaa lääkkeesi (milloin tahansa), ota se heti kun huomaat ja jatka lääkkeen ottamista normaalin aikataulun mukaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

#### **Jos lopetat Myfenax-valmisteen oton**

Älä lopeta itse Myfenax-hoitoa, vaikka tuntisit olosi paremmaksi. On erittäin tärkeää ottaa lääkettä lääkärin määräämän ajanjakson ajan. Myfenax-hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirteen hyljintäreaktion mahdollisuutta. Lääkitystä ei saa lopettaa, ellei lääkäri ole niin kehottanut. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset jotain seuraavista vakavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:**

- sinulla on infektion merkkejä, kuten kuumetta tai kurkkukipua
- sinulla on odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- sinulla on ihottumaa, kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotusta, johon liittyy hengitysvaikeuksia – sinulla saattaa olla lääkkeestä johtuva vakava allerginen reaktio (esim. anafylaksia, angioedeema)
- sinulla on mustia tai verisiä ulosteita tai oksennat verta tai tummia hiukkasia, jotka näyttävät kahvinpuruilta. Ne voivat olla merkkejä vatsan tai sisäelinten verenvuodosta.

Tiettyjen haittavaikutusten yleisyys riippuu elinsiirteestä, joten joitakin haittavaikutuksia voi esiintyä useammin tai harvemmin riippuen siitä, käytätkö tätä lääkevalmistetta sydän- vai munuaissiirteen hyljinnän estoon. Selkeyden vuoksi kaikki haittavaikutukset on lueteltu suurimman esiintyvyyden mukaisesti.

#### **Muut haittavaikutukset**

*Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- bakteeri-, virus- ja/tai sieni-infektiot
- vakava infektio, joka saattaa vaikuttaa koko elimistöön
- veren valkosolujen, verihiutaleiden tai punasolujen määrän väheneminen, joka voi johtaa infektioiden, mustelmien, verenvuodon, hengenahdistuksen ja heikkouden tunteen vaaran suurenemiseen
- ihonalainen verenvuoto
- veren valkosolujen määrän suureneminen
- elimistön liikahappoisuus
- veren suuri kolesteroli- ja/tai rasva-ainepitoisuus
- veren suuri sokeripitoisuus
- veren suuri kaliumpitoisuus, veren pieni kalium-, magnesium-, kalsium- ja/tai fosfaattipitoisuus
- veren suuri virtsahappopitoisuus, kihti

- levottomuus; ajatusten, havaitsemisen ja tietoisuuden tasojen poikkeavuudet; masennus, ahdistuneisuus, nukkumisvaikeudet
- lisääntynyt lihasjänteys, vapina, uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, kihelmöinti, pistely tai puutuminen
- sydämen syketiheyden kiihtyminen
- matala tai korkea verenpaine, verisuonten laajeneminen
- nesteen kertyminen, keuhkoon, hengenahdistus, yskä
- vatsan turvotus
- oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
- ummetus, ruoansulatushäiriöt, ilmavaivat
- ruokahalun heikkeneminen
- eri laboratorioarvojen muutokset
- maksatulehdus, ihon ja silmän valkuaisen keltaisuus
- ihon kasvu, ihottuma, akne
- lihasheikkous
- nivelkipu
- munuaisongelmat
- verivirtsaisuus
- kuume, vilaisuus, kipu, huonovointisuus, heikkouden ja voimattomuuden tunne
- nesteen kertyminen elimistöön
- sisäelimen osan tai kudoksen tunkeutuminen vatsalihasten heikon kohdan läpi
- lihaskipu, niska- ja selkäkipu.

*Yleiset (saattaa esiintyä jopa yhdellä potilaalla kymmenestä)*

- ihosyöpä, ihon hyvänlaatuiset kasvaimet
- kudoksen poikkeava kasvu ja liikakasvu
- kaikkien verisolujen määrän väheneminen
- imusolmukkeiden hyvänlaatuinen laajeneminen, ihon tulehdusmuutokset (pseudolymfooma)
- painonlasku
- epänormaali ajattelu
- kouristuskohtaus
- makuaistin häiriöt
- laskimoveritulppa
- vatsan sisäseinämää vuoraavan ja useimpia vatsan elimiä peittävän kudoksen tulehdus
- suolitukos
- suolitulehdus, joka aiheuttaa vatsakipua tai ripulia (ja jonka joskus aiheuttaa sytomegalovirus), suu-, ja/tai maha- ja/tai pohjukaissuolihaava, maha-, ruokatorvi- ja/tai suu- ja huulitulehdus
- röyhtäily
- hiustenlähtö
- huonovointisuus
- ienkudoksen liikakasvu
- haimatulehdus, joka aiheuttaa vaikeaa vatsa- ja selkäkipua.

*Melko harvinaiset (saattaa esiintyä jopa yhdellä potilaalla sadasta)*

- alkueläininfektiot
- imukudoksen lisäkasvu, pahanlaatuiset kasvaimet mukaan lukien
- veren punasolujen riittämätön tuotanto
- vakavat luuydinsairaudet
- imunesteen kertyminen elimistöön
- hengenahdistus, yskä, jotka voivat johtua keuhkoputkien laajentumasta (sairaus, jossa keuhkoputket ovat laajentuneet epänormaalisti) tai keuhkofibroosista (keuhkojen arpeutumisesta). Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu pitkittyvää yskää tai hengenahdistusta.
- veren vasta-aineiden määrän väheneminen

- veren tiettyjen valkosolujen määrän vaikea väheneminen (mahdollisia oireita ovat kuume, kurkkukipu, tiheät infektiot) (agranulosytoosi).

*Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)*

- ohutsuolen sisäseinämän muutokset (suolinukkakato)
- aivoja ja selkäydintä peittävän kalvon vakava tulehdus
- sydämen ja sydänläppien vakava tulehdus
- bakteeri-infektiot, jotka johtavat yleensä vakavaan keuhkohäiriöön (tuberkuloosiin, atyyppiseen mykobakteeri-infektioon)
- vakava munuaissairaus (BK-viruksen aiheuttama nefropatia)
- vakava keskushermostosairaus (JC-viruksen aiheuttama etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia)
- veren tiettyjen valkosolujen määrän väheneminen (neutropenia)
- tiettyjen valkosolujen muodon muuttuminen.

Älä itse lopeta lääkitystäsi, ellet ole keskustellut siitä lääkärisi kanssa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

### **5. Myfenax-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

### **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

#### **Mitä Myfenax sisältää**

- Vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili.  
Yksi tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.
- Muut aineet ovat:  
Tabletin ydin  
mikrokiteinen selluloosa  
povidoni K-30  
magnesiumstearaatti  
kroskarmelloosinatrium  
Tabletin kalvopäällyste  
hypromelloosi (HPMC 2910)  
titaanidioksidi (E 171)  
makrogoli (PEG 400)  
talkki  
indigokarmiini alumiinilakka (E 132)  
musta rautaoksidi (E 172)

punainen rautaoksidi (E 172)

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaalean purppuranvärinen, ovaalinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "M500", toisella puolella ei ole merkintää

Myfenax 500 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkauksessa 50, 100, 150, 50x1 tai 100x1 tabletin pakkauksina ja monipakkauksina, joissa on 150 (3 pakkausta x 50) tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

#### **Myyntiluvan haltija**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Alankomaat

#### **Valmistajat**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13.  
Debrecen H-4042  
Unkari

Teva Operations Poland Sp. Z.o.o.  
Mogilska 80 Str.  
31-546 Krakow  
Puola

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

#### **България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

#### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

#### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

#### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

#### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Alvogen ehf.  
Sími: +354 5222900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN  
MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt mykofenolaattimofetiilia ja mykofenolihappoa koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo kirjallisuudesta saatavissa olevien mykofenolihapon erittymistä ihmisellä äidinmaitoon koskevien tietojen perusteella, että mykofenolihapon erittyminen ihmisellä äidinmaitoon on vähintään kohtalaisen mahdollista. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että mykofenolaattimofetiilia ja mykofenolihappoa sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Mykofenolaattimofetiilia ja mykofenolihappoa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että mykofenolaattimofetiilia ja mykofenolihappoa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.