

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myclausen 500 mg kalvopäällysteiset tabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Myclausen on tarkoitettu akuutin hylkimisreaktion estoon aikuisille sekä 2–18-vuotiaille lapsille ja nuorille, joille on suoritettu allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto. Myclausenia tulee antaa yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Myclausen-hoito tulee aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

Annostus

Käyttö munuaisensiirron yhteydessä

Aikuiset

Myclausenin anto suun kautta tulee aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositusannostus munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa päivässä (2 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat 2–18-vuotiaat

Mykofenolaattimofetiilin suositusannos on 600 mg/m² annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g). Myclausen kalvopäällysteisiä tabletteja tulee määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m² annoksella 1 g kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä enemmän 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-vuotiaille lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Riittämättömien tietojen perusteella ei voida tehdä annossuosituksia ja siksi käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella.

Käyttö sydämensiirron yhteydessä

Aikuiset

Myclausenin anto suun kautta tulee aloittaa viiden päivän kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannostus sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu sydämensiirto.

Käyttö maksansiirron yhteydessä

Aikuiset

Laskimonsisäisesti annettavaa mykofenolaattimofetiilia tulee antaa neljänä ensimmäisenä päivänä maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava Myclausen aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus maksansiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu maksansiirto.

Vanhukset

Suositusannostus vanhuksille (yli 65-vuotiaat) on 1 g kaksi kertaa päivässä munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa päivässä sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Vakavassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m²) Myclausenin annostus munuaisensiirtopotilaille ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa päivässä lukuun ottamatta leikkausta seuraavia päiviä. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilaille, joilla on vakava maksaparenkyymisairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta maksaparenkyymisairaudesta.

Käyttö hylkimisen aikana

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirännäisen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen; annosta ei jouduta pienentämään eikä Myclausen-hoitoa keskeyttämään. Myclausen-annoksen säätäminen ei ole tarpeen sydänsiirännäisen hylkimisreaktion yhteydessä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

Antotapa

Suun kautta.

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Myclauseniä ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Myclausenin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).
- Myclauseniä ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).
- Myclausen-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista

raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).

- Myclauseniä saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).
- Myclauseniä ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät Myclausenia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.8). Myclausen-yhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista. Riski liittyy pikemminkin immunosuppression intensiteettiin ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpärisikin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatetuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuojavoiteen avulla.

Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien Myclausen, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Tällaisiin infektioihin lukeutuu latentti viruksen reaktivaatio, kuten hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n reaktivaatio ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (neuropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n reaktivaation aiheuttamaa hepatiittia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu immunosuppressanteilla. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektoita, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiili-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. Mykofenolaattimofetiili-valmisteen vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos Myclausen-hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu toistuvia infektoita, 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.

Mykofenolaattimofetiili-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. Mykofenolaattimofetiili-hoidon 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

Myclausen-hoitoa saavia potilaita tulee tarkkailla neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse Myclauseniin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvasta tulee ottaa viikoittain Myclausen-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana, joka toinen viikko toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa koko

ensimmäisen hoitovuoden ajan. Neutropenian ilmetessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle $1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$) saattaa olla aiheellista keskeyttää Myclausen-hoito.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun Myclausen-annosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajilla Myclausen-hoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

Myclausen-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuydindepresioon viittaavasta oireesta.

Potilaille tulee kertoa, että Myclausen-hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia, ja eläviä heikennettyjä rokotteita tulee välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkäreiden pitäisi ottaa huomioon kansalliset influenssarokotussuositukset.

Maha-suolikanava

Mykofenolaattimofetiilin käytön yhteydessä on havaittu ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutusten lisääntymistä. Harvoin on esiintynyt ruoansulatuskanavan haavaumia, verenvuotoa tai perforaatiota. Myclausenia tulee antaa varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuskanavan sairaus.

Mykofenolaattimofetiili on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi siksi vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin (HGPRT) puute, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymissä.

Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä immunosuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoidon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen valmisteeseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Muihin mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritsevien lääkkeiden ryhmiin kuuluvia lääkkeitä, esim. kolestyramiinia, pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää Myclausenin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5).

Myclausenin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei tule suositella, koska tätä yhdistelmähoidon ei ole tutkittu.

Mykofenolaattimofetiilin ja takrolimuusin tai sirolimuusin yhdistelmähoidon riski-hyötysuhdetta ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.5).

Erytispotilasryhmät

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 Myclausen 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 Myclausen-hoitoa 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 synnyntäisten 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 Myclausen-hoidon aloitusta, koko lääkityksen ajan ja jatkettava kuuden viikon ajan lääkityksen loputtua, ellei valittu ehkäisymenetelmä ole sukupuoliyhteydestä pidättäminen. Mieluiten on käytettävä samanaikaisesti kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, jotta ehkäisymenetelmän pettäminen 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 vuorokauden mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Tämä lääke sisältää alle yhden millimoolin (23 mg) natriumia annosta kohden, eli käytännössä se ”ei sisällä natriumia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, on asikloviirin pitoisuuden havaittu nousevan plasmassa korkeammalle kuin asikloviirilla yksin käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenolisen glukuronidin farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (kasvua 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Sekä mykofenolihapon glukuronidin että asikloviirin pitoisuudet kohoavat plasmassa munuaisten vajaatoiminnassa. Munuaistiehyeissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen prodrugien esim. valasikloviirin erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI)

Mykofenolihapon (MPA) vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja alumiinihydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin mykofenolaattimofetiilipotilaita, jotka olivat käyttäneet tai eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteiden hylkimis- ja menettämisenopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Tiedot tukivat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin. Kun mykofenolaattimofetiilia annettiin yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin kun mykofenolaattimofetiilia annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

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). Myclausenia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska se saattaa heikentää Myclausenin tehoa.

Enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska Myclausenin teho saattaa heikentyä.

Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan.

Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiinihoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa, mikä vähentää mykofenolaattimofetiili-siklosporiini A -hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenolihappoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia mykofenolaattimofetiiliannoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenolihappoaltistuksen on sitä vastoin syytä olettaa muuttuvan, jos potilas siirtyy siklosporiini A:n käytöstä jonkin sellaisen immunosuppressiivisen lääkevalmisteen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Telmisartaani:

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

Gansikloviiri

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritettujen kerta-annostutkimusten tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaattimofetiiliin (ks. kohta 4.2) sekä gansikloviirin farmakokinetiikkaan, on oletettavissa näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu erittymisestä munuaistiehyissä) johtavan mykofenolihapon glukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden nousuun. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa, eikä Myclausenin annosta ole tarpeen säätää. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille annetaan Myclausenia sekä gansikloviiria tai sen prodrugeja esim. valgansikloviiria samanaikaisesti, tulee huomioida gansikloviirin annossuositukset, ja potilaita tulee seurata tarkoin.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

Rifampisiini

Potilaiden, jotka eivät käyttäneet myöskään siklosporiinia, mykofenolaattimofetiilin ja rifampisiinin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon pitoisuutta (AUC_{0-12h}) 18–70 %:lla. Annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti mykofenolihapon pitoisuutta tulee tarkkailla ja säätää Myclausen-annoksia tarpeen mukaan kliinisen tehon säilyttämiseksi.

Sevelameeri

Mykofenolaattimofetiilin ja sevelameerin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon C_{max} -arvoa 30 % ja AUC_{0-12} -arvoa 25 % ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hyljintä). Myclausen suositellaan kuitenkin annettavaksi vähintään tuntia ennen tai kolme tuntia sevelameerin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voidaan minimoida. Tutkimustietoa mykofenolaattimofetiilin käytöstä muiden fosfaatinsitojien kuin sevelameerin kanssa ei ole.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

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 %.

Siprofloksasiini sekä 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. Myclausen-annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

Takrolimuusi

Maksansiirtopotilailla, joille oli aloitettu mykofenolaattimofetiilin ja takrolimuusin antaminen, takrolimuusin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolihapon (mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti) AUC- ja C_{max} -arvoihin. Sitä vastoin annettaessa useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kahdesti vuorokaudessa) takrolimuusia käyttäville maksansiirtopotilaille havaittiin takrolimuusin AUC:n nousevan noin 20 %. Munuaisensiirtopotilailla mykofenolaattimofetiili ei muuttanut takrolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).

Muut 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.

Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei pidä 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.

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 Myclausen-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

Myclausen 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 raskaustestitulok (ks. kohta 4.3).

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 Myclausen-hoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai virtsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8–10 päivän välein (elinsiirteen saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi on tehtävä 8–10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski:

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

Synnynnäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana Myclausenille 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* synnynnäinen puuttuminen
- hajuhermon synnynnäinen puuttuminen.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Imettävillä rotilla mykofenolaattimofetiilin on osoitettu erittyvän maitoon. Vastaavat tiedot ihmisistä puuttuvat. Mykofenolaattimofetiilin voidaan olettaa aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia imeväisiin. Siksi Myclausen on vasta-aiheinen imettävillä äideillä (ks. kohta 4.3).

Miehet

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä pääasiallisia haittavaikutuksia ovat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. Lisäksi tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

Maligniteetit

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiili-yhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista (ks. kohta 4.4). Kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa 0,6 %:lla munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g päivässä, munuaisensiirtopotilaat 2 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, kehittyi lymfoproliferatiivinen sairaus tai lymfooma. Ihosyövän (melanoomaa lukuun ottamatta) esiintyvyys oli 3,6 % mykofenolaattimofetiilillä hoidetuilla potilailla; muun tyyppisiä maligniteetteja esiintyi 1,1 %:lla potilaista. Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

Opportunisti-infektiot

Kaikilla siirrännäispotilailla on lisääntynyt opportunisti-infektioiden riski, joka nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g päivässä, munuaisensiirtopotilaat 2 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, Herpes simplex ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, jota havaittiin 13,5 %:lla potilaista.

Pediatriiset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2–18-vuotiaita, annettiin 600 mg/m² 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 infektiota esiintyi yleisemmin lapsipotilailla (erityisesti alle 6-vuotiailla) kuin aikuisilla.

Vanhukset

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

Muut haittavaikutukset

Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät mykofenolaattimofetiilin käyttöön, ja joita raportoitiin $\geq 1/10$:lla ja $\geq 1/100 - < 1/10$:lla mykofenolaattimofetiililääkitystä saaneista munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaista kontrolloiduissa, kliinisissä lääketutkimuksissa (munuaisensiirtopotilaan annostus 2 g päivässä), on listattu seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutuksia, joita raportoitiin kliinisissä lääketutkimuksissa sellaisilla mykofenolaattimofetiililääkitystä saaneilla munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia yhdistettynä siklosporiiniin ja kortikosteroideihin

Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmissä on määritelty seuraavaa luokittelua noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä		Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Sepsis, gastrointestinaalinen kandidiaasi, virtsatietulehdus, herpes simplex, herpes zoster
	Yleinen	Pneumonia, influenssa, hengityselinten tulehdus, respiratorinen moniliaasi, gastrointestinaalinen tulehdus, kandidiaasi, gastroenteriitti, tulehdus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sinuiitti, ihon sieni-infektio, ihon hiivasienitauti, emättimen kandidiaasi, nuha
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Ihosityöpä, hyvänlaatuinen ihokasvain
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Leukopenia, trombosytopenia, anemia
	Yleinen	Pansytopenia, leukosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Aaidoosi, hyperkalemia, hypokalemia, hyperglykemia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia, hyperurikemia, kihti, anoreksia
Psykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Agitaatio, sekavuustila, depressio, ahdistuneisuus, epänormaali ajattelu, unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Kouristus, hypertonia, vapina, uneliaisuus, myasteeninen oireyhtymä, heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha, makuhäiriö
Sydän	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Takykardia
Verisuonistohäiriöt	Hyvin yleinen	-

Elinjärjestelmä		Haittavaikutukset
	Yleinen	Hypotensio, hypertensio, vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä- ja välikarsina	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Nesteen kertyminen keuhkopussiin, hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
	Yleinen	Gastrointestinaalinen verenvuoto, vatsakalvotulehdus, suolentukkeuma, koliitti, mahahaava, pohjukaissuolihaava, gastriitti, ruokatorvitulehdus, suutulehdus, ummetus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, röyhtäily
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Hepatiitti, keltaisuus, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Ihon hypertrofia, kutina, akne, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Ödeema, kuume, vilunväristykset, kipu, huonovointisuus, voimattomuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Maksaentsyymien nousu, veren kreatiniinin nousu, veren laktaattidehydrogenaasin nousu, veren urean nousu, veren alkalisen fosfaatin nousu, painonlasku

Huom: III-faasin tutkimuksissa hoidettiin 501:tä potilasta (2 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) munuaissiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi, 289:ää potilasta (3 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) sydänsiirännäisen ja 277:ää potilasta (joko 2 g mykofenolaattimofetiilia laskimonsisäisesti tai 3 g suun kautta vuorokaudessa) maksasiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoilletulon jälkeen

Haittavaikutustyypit, joita on havaittu mykofenolaattimofetiilin markkinoilletulon jälkeen, ovat samanlaisia kuin kontrolloiduista munuaisten-, sydämen- ja maksansiirtotutkimuksista raportoidut. Muita markkinoilletulon jälkeen esiintulleita haittavaikutuksia tiedossa olevine esiintyvyyksineen (suluissa) ovat:

Ruoansulatuselimistö

Ienhyperplasia ($\geq 1/100 - < 1/10$), koliitti (mukaan lukien sytomegaloviruskoliitti) ($\geq 1/100 - < 1/10$), haimatulehdus ($\geq 1/100 - < 1/10$) ja suolinukan atrofia.

Infektiot

Vakavia hengenvaarallisia infektioita, kuten aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja atyyppinen mykobakteeritulehdus. BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) on raportoitu immunosuppressiopotilailla mukaan lukien mykofenolaattimofetiilia saaneet potilaat.

Agranulosytoosia ($\geq 1/1000 - < 1/100$) ja neutropeniaa on raportoitu; sen vuoksi Myclausenia käyttäviä potilaita tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Yksittäisiä raportteja on saatu aplastisen anemian ja luuydinlaman esiintymisestä mykofenolaattimofetiilillä hoidetuilla potilailla. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan.

Veri ja imukudos

Punasoluplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia (ks.

kohta 4.4).

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

Yliherkkyyks

Yliherkkyyksreaktioita, 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 Myclausenille 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 (esiintyvyys tuntematon).

Immuunijärjestelmä

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Mykofenolaattimofetiilin yliannostukseen liittyvät raportit ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta. Monissa näistä tapauksista ei ole raportoitu haittatapahtumia. Yliannostustapauksissa raportoidut haittatapahtumat kuuluvat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin piiriin.

Mykofenolihapon yliannostus voi mahdollisesti johtaa immuunijärjestelmän liian voimakkaaseen suppressioon ja lisätä alttiutta infektioille sekä luuytimen suppressiolle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, Myclausenin antaminen on keskeytettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei oleteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen glukuronidia. Sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini) voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista kiertoa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet, selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on tehokas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiin nukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinien *de novo* -synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfosyytteihin kuin muihin soluihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi ennen systeemikiertoon imeytymistä. Mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivinen vaikutus on riippuvainen mykofenolihappopitoisuudesta. Tämä on todistettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyväksikäytettävyys on keskimäärin 94 % iv-annokseen verrattuna. Arvo perustuu mykofenolihapon AUC-määrittelyyn. Ruoan vaikutusta mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen on tutkittu munuaisensiirtopotilailla, joilla annostus oli 1,5 g kaksi kertaa päivässä. Ruoan ei havaittu vaikuttavan imeytyvään kokonaismäärään (mykofenolihapon AUC-arvo), mutta huippupitoisuudessa (mykofenolihapon C_{max} -arvo) havaittiin 40 %:n pieneneminen. Suun kautta annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

Jakautuminen

Enterohepaattinen kierto johtaa mykofenolihapon pitoisuuksien sekundääriseen kasvuun plasmassa noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Enterohepaattisen kierron suuri merkitys on osoitettu kolestyramiinilla, joka samanaikaisesti annettuna laskee mykofenolihapon AUC-arvoa 40 %:lla. Kolestyramiinin käytetty annos oli 4 g kolme kertaa päivässä. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Vain mitätön määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilistä määritettiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti leimatulla mykofenolaattimofetiilillä ja ne osoittavat, että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialyysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat yli 100 mikrog/ml.

Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista kiertoa ja pienentävät siten mykofenolihapon AUC-arvoa (ks. kohta 4.9).

Mykofenolihapon jakautuminen riippuu useista kuljettajaproteiineista, kuten orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideistä (OATP) ja monilääkeresistenssiin liittyvästä proteiinista 2 (MRP2).

Glukuronidien sappeen erittymiseen liittyviä kuljettajaproteiineja ovat OATP:n isoformit, MRP2 ja rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP). Monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 1 (MDR1) kykenee myös kuljettamaan mykofenolihappoa, mutta sen vaikutus näyttää rajoittuvan imeytymisprosessiin. Mykofenolihapolla ja sen metaboliiteilla on munuaisissa voimakkaita yhteisvaikutuksia munuaisten orgaanisten anionien kuljettajien kanssa.

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.

Erityispopulasryhmät

Munuaisen vajaatoiminta

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min⁻¹/1,73 m²) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kuitenkin kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta, ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman MPA:n vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Myclausenin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisiä parametreja on tutkittu 49 (iältään 2–18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa päivässä ennen ja jälkeen munuaisensiirron. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samanlaisia kaikissa ikäryhmissä ennen ja jälkeen munuaisensiirron.

Vanhukset

Mykofenolaattimofetiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vanhuksilla (≥ 65-vuotiailla).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 4.5). Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirännäistä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressantteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,15 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg). Tutkimuksella osoitettiin, ettei mykofenolaattimofetiilillä ole merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Mykofenolaattimofetiili ei myöskään vaikuta LH:n, FSH:n eikä progesteronin seerumipitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mykofenolaattimofetiili ei ole koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{max}) sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä.

Genotoksisuuskokeet (*in vitro* hiiren lymfoomakoe ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattimofetiilin aiheuttavan rakenteellisia kromosomimuutoksia (= aberratioita). Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta.

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg⁻¹ 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/kg⁻¹ vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipää-tapauksia, 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.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg⁻¹ ja kaneilla 90 mg/kg⁻¹. Epämuodostumat ilmenivät rotilla mm. silmien ja alaleuan synnynnäisenä puuttumisena sekä vesipäätapauksina ja kaneilla kardiovaskulaarisina ja renaalisina poikkeavuuksina, kuten sydämen sijaintina rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijaintina sekä pallea- ja napatyranä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli melkein puolet kliinisestä altistuksesta tai alle sen terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna sydämensiirtopotilailla terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n päivittäisellä annostuksella munuaisensiirtopotilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositusannostuksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus sama tai korkeampi kuin kliininen altistus) ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia, dehydraatioon liittyviä vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin toksisuus noudattanee eläimillä samanlaista profiilia kuin ihmisellä kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutusprofiili, joka näin

ollen antaa ko. potilasryhmää hyvin kuvaavaa haittavaikutustietoa (ks. kohta 4.8).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni (K-30)
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 3000
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Yhdessä kotelossa on joko 50 tai 150 kalvopäällysteistä tablettia.

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa
Puh: 0049 (0)30 744 60 12
Faksi: 0049 (0)30 744 60 41

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/647/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. Lokakuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. Toukokuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myclausen 250 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kova kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapselit, kovat

Pitkulaiset, valkoiset kapselit

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Myclausen on tarkoitettu akuutin hylkimisreaktion estoon aikuisille sekä 2–18-vuotiaille lapsille ja nuorille, joille on suoritettu allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto. Myclausenia tulee antaa yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Myclausen-hoito tulee aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

Annostus

Käyttö munuaisensiirron yhteydessä

Aikuiset

Myclausenin anto suun kautta tulee aloittaa 72 tunnin kuluessa munuaisensiirron jälkeen. Suositusannostus munuaisensiirtopotilaille on 1 g kaksi kertaa päivässä (2 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat 2–18-vuotiaat

Mykofenolaattimofetiilin suositusannos on 600 mg/m² suun kautta annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g). Myclausen kapseleita tulee määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on vähintään 1,25 m². Potilaille, joiden kehon pinta-ala on 1,25 ja 1,5 m² välillä, voidaan Myclausen kapseleita määrätä 750 mg:n annos annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 1,5 g). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m², voidaan Myclausen-kapseleita määrätä annoksella 1 g kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 2 g). Koska joitakin haittavaikutuksia esiintyy tässä ikäryhmässä enemmän kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8), annoksen tilapäinen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä ottaen huomioon oleelliset kliiniset tekijät kuten reaktion vaikeusaste.

Pediatriset potilaat < 2 vuotta

Tehosta ja turvallisuudesta alle 2-vuotiaille lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Riittämättömien tietojen perusteella ei voida tehdä annossuosituksia ja siksi käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella.

Käyttö sydämensiirron yhteydessä

Aikuiset

Myclausenin anto suun kautta tulee aloittaa viiden päivän kuluessa sydämensiirron jälkeen. Suositusannostus sydämensiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu sydämensiirto.

Käyttö maksansiirron yhteydessä

Aikuiset

Laskimonsisäisesti annettavaa mykofenolaattimofetiilia tulee antaa neljänä ensimmäisenä päivänä maksansiirron jälkeen. Suun kautta annettava Myclausen aloitetaan mahdollisimman pian tämän jälkeen eli heti, kun potilas sen sietää. Suositusannostus maksansiirtopotilaille on 1,5 g kaksi kertaa päivässä (3 g vuorokaudessa).

Pediatriset potilaat

Tietoa ei ole saatavilla lapsipotilaista, joille on suoritettu maksansiirto.

Erityispotilasryhmät

Vanhukset

Suositusannostus vanhuksille (yli 65-vuotiaat) on 1 g kaksi kertaa päivässä munuaisensiirron ja 1,5 g kaksi kertaa päivässä sydämen- tai maksansiirron jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeassa, kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa (glomerulusfiltraatio $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) Myclausenin annostus munuaisensiirtopotilailla ei saa ylittää 1 g:aa kaksi kertaa päivässä lukuun ottamatta leikkausta seuraavia päiviä. Näitä potilaita on myös tarkkailtava huolellisesti. Annosten säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta leikkauksen jälkeen käynnistyy viiveellä (ks. kohta 5.2). Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisensiirtopotilailla, joilla on vakava maksaparenkymisairaus. Tietoa ei ole saatavilla sydämensiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta maksaparenkymisairaudesta.

Käyttö hylkimisen aikana

Mykofenolihappo (MPA) on mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti. Munuaissiirännäisen hylkimisreaktio ei johda MPA:n farmakokinetiikan muuttumiseen; annosta ei jouduta pienentämään eikä Myclausen-hoitoa keskeyttämään. Myclausen-annoksen säätäminen ei ole tarpeen sydänsiirännäisen hylkimisreaktion yhteydessä. Maksasiirännäisen hylkimisreaktion vaikutuksesta farmakokinetiikkaan ei ole tietoa.

Antotapa

Suun kautta

Varotoimet ennen lääkevalmisteiden käsittelyä tai antoa.

Mykofenolaattimofetiilin on osoitettu olevan rotille ja kaniineille teratogeeninen, joten Myclausen-kapseleita ei saa avata eikä murskata, jotta vältetään Myclausen-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

- Myclauseniä ei saa antaa potilaille, joilla on yliherkkyys mykofenolaattimofetiilille, mykofenolihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Myclausenin on havaittu aiheuttavan yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).
- Myclauseniä ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä erittäin tehokasta raskaudenehkäisy menetelmää (ks. kohta 4.6).
- Myclausen-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman negatiivista raskaustestitulosta tahattoman raskauden aikaisen käytön poissulkemiseksi (ks. kohta 4.6).
- Myclauseniä saa käyttää raskauden aikana vain, jos siirteen hylkimisreaktion estoon ei ole sopivaa vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.6).
- Myclauseniä ei saa antaa imettäville naisille (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimet

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät Myclausenia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.8). Myclausen-yhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista. Riski liittyy pikemminkin immunosuppression intensiteettiin ja kestoon kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpäriskin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatetuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuoja-voiteen avulla.

Infektiot

Potilailla, joita hoidetaan immunosuppressanteilla mukaan lukien Myclausen, on kohonnut opportunisti-infektioiden (bakteerit, sienet, virukset ja alkueläimet), kuolemaan johtavien infektioiden ja sepsiksen riski (ks. kohta 4.8). Tällaisiin infektiioihin lukeutuu latentti viruksen reaktivaatio, kuten hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n reaktivaatio ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (neuropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML) yhdistetty JC-virus). Hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n reaktivaation aiheuttamaa hepatiittia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu immunosuppressanteilla. Nämä infektiot liittyvät usein korkeaan immunosuppression määrään ja saattavat johtaa vakaviin tai kuolemaan johtaviin tiloihin. Lääkäreiden on otettava nämä huomioon erotusdiagnostiikassa potilailla, joilla on heikentynyt munuaistoiminta tai joilla esiintyy neurologisia oireita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektiota, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiili-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa. Mykofenolaattimofetiili-valmisteen vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen, johti joissakin tällaisissa tapauksissa seerumin IgG-pitoisuuksien normalisoitumiseen. Jos Myclausen-hoitoa 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.

Mykofenolaattimofetiili-valmistetta yhdistelmänä muiden immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden kanssa saaneilla aikuisilla ja lapsilla esiintyneestä keuhkoputkien laajentumasta on julkaistu raportteja. Mykofenolaattimofetiili-hoidon 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

Myclausen-hoitoa saavia potilaita tulee tarkkailla neutropenian varalta. Neutropenia saattaa liittyä itse Myclauseniin, muuhun samanaikaiseen lääkehoitoon, virusinfektioihin tai näiden yhteisvaikutukseen. Täydellinen verenkuvasta tulee ottaa viikoittain Myclausen-hoidon ensimmäisen hoitokuukauden aikana, joka toinen viikko toisen ja kolmannen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kerran kuukaudessa koko ensimmäisen hoitovuoden ajan. Neutropenian ilmetessä (neutrofiilien absoluuttinen määrä alle $1,3 \times 10^3/\text{mikrol}$) saattaa olla aiheellista keskeyttää Myclausen-hoito.

Punasoluaplasiaa (PRCA) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiilin PRCA:ta aiheuttavaa mekanismia ei tunneta. PRCA saattaa hävitä, kun Myclausen-annosta pienennetään tai hoito lopetetaan. Siirteen saajilla Myclausen-hoidon muutokset pitää tehdä asianmukaisessa valvonnassa, jotta siirteen hyljintä voidaan minimoida (ks. kohta 4.8).

Myclausen-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan heti mahdollisista infektiioireista, odottamattomista mustelmista, verenvuodosta tai muusta luuydindepresioon viittaavasta oireesta.

Potilaille tulee kertoa, että Myclausen-hoidon aikana rokotukset saattavat olla tehottomampia, ja eläviä heikennettyjä rokotteita tulee välttää (ks. kohta 4.5). Influenssarokotus voi olla hyödyllinen. Lääkäreiden pitäisi ottaa huomioon kansalliset influenssarokotussuositukset.

Maha-suolikanava

Mykofenolaattimofetiilin käytön yhteydessä on havaittu ruoansulatuskanavan alueen haittavaikutusten lisääntymistä. Harvoin on esiintynyt ruoansulatuskanavan haavaumia, verenvuotoa tai perforaatiota. Myclausenia tulee antaa varoen potilaille, joilla on vakava, aktiivisessa vaiheessa oleva ruoansulatuskanavan sairaus.

Mykofenolaattimofetiili on IMPDH-inhibiittori (inosiinimonofosfaattidehydrogenaasi). Sen käyttöä olisi siksi vältettävä potilailla, joilla on harvinainen perinnöllinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin (HGPRT) puute, kuten Lesch-Nyhanin ja Kelley-Seegmillerin oireyhtymissä.

Yhteisvaikutukset

Vaihdettaessa mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä immuunisuppressiivisia lääkevalmisteita sisältävä hoito yhdistelmähoitoon, esim. siirryttäessä siklosporiinista toiseen valmisteeseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Muihin mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritsevien lääkkeiden ryhmiin kuuluvia lääkkeitä, esim. kolestyramiinia, pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää Myclausenin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5).

Myclausenin ja atsatiopriinin samanaikaista käyttöä ei tule suositella, koska tätä yhdistelmähoitoa ei ole tutkittu.

Mykofenolaattimofetiilin ja takrolimuusin tai sirolimuusin yhdistelmähoidon riski-hyötysuhdetta ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.5).

Eriyispotilasryhmät

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 Myclausen 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 Myclausen-hoitoa 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 Myclausen-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 pettäminen 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 vuorokauden mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Tämä lääke sisältää alle yhden millimoolin (23 mg) natriumia annosta kohden, eli käytännössä se ”ei sisällä natriumia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Asikloviiri

Kun mykofenolaattimofetiilia annetaan samanaikaisesti asikloviirin kanssa, on asikloviirin pitoisuuden havaittu nousevan plasmassa korkeammalle kuin asikloviirilla yksin käytettynä. Muutokset mykofenolihapon fenolisen glukuronidin farmakokinetiikassa ovat vähäisiä (kasvua 8 %) eikä muutosten katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Sekä mykofenolihapon glukuronidin että asikloviirin pitoisuudet kohoavat plasmassa munuaisten vajaatoiminnassa. Munuaistiehyeissä mykofenolaattimofetiilin ja asikloviirin tai sen prodrugien esim. valasikloviirin erittymisestä voi esiintyä kilpailua, mikä saattaa johtaa entistä korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa.

Antasidit ja protonipumpun estäjät (PPI)

Mykofenolihapon (MPA) vähentynyttä altistusta on havaittu annettaessa sitä samanaikaisesti antasidien (kuten magnesium- ja alumiinihydroksidit) ja protonipumpun estäjien (kuten lansopratsoli ja pantopratsoli) kanssa. Kun verrattiin mykofenolaattimofetiilipotilaita, jotka olivat käyttäneet tai

eivät olleet käyttäneet protonipumpun estäjiä, ei siirteen hylkimis- ja menettämisnopeuksissa todettu merkittäviä eroja. Tiedot tukivat löydöksen yleistämistä kaikkiin antasideihin. Kun mykofenolaattimofetiiliä annettiin yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin kun mykofenolaattimofetiilia annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

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). Myclausenia on annettava varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti kolestyramiinilääkitystä, koska se saattaa heikentää Myclausenin tehoa.

Enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavat lääkevalmisteet

Varovaisuutta tulee noudattaa enterohepaattiseen kiertoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, koska Myclausenin teho saattaa heikentyä.

Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan.

Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiinihoito lopetetaan, mykofenolihapon AUC:n oletetaan kasvavan noin 30 %. Siklosporiini A häiritsee mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa, mikä vähentää mykofenolaattimofetiili-siklosporiini A -hoitoa saavien munuaisensiirtopotilaiden mykofenolihappoaltistusta 30–50 % verrattuna potilaisiin, jotka saavat sirolimuusia tai belataseptia ja vastaavia mykofenolaattimofetiiliannoksia (ks. myös kohta 4.4). Mykofenolihappoaltistuksen on sitä vastoin syytä olettaa muuttuvan, jos potilas siirtyy siklosporiini A:n käytöstä jonkin sellaisen immunosuppressiivisen lääkevalmisteen käyttöön, joka ei häiritse mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa.

Telmisartaani:

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

Gansikloviiri

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritettun kerta-annostutkimuksen tulosten perusteella sekä sen tiedon perusteella, miten munuaisten vajaatoiminta vaikuttaa mykofenolaattimofetiilin (ks. kohta 4.2) sekä gansikloviirin farmakokinetiikkaan, on oletettavissa näiden lääkeaineiden samanaikaisen annon (kilpailu erittymisestä munuaistiehyissä) johtavan mykofenolihapon glukuronidin ja gansikloviirin pitoisuuden nousuun. Oleellista muutosta mykofenolihapon farmakokinetiikassa ei ole odotettavissa, eikä Myclausenin annosta ole tarpeen säätää. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja joille annetaan Myclausenia sekä gansikloviiria tai sen prodrugeja esim. valgansikloviiria samanaikaisesti, tulee huomioida gansikloviirin annossuositukset, ja potilaita tulee seurata tarkoin.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

Rifampisiini

Potilaiden, jotka eivät käyttäneet myöskään siklosporiinia, mykofenolaattimofetiilin ja rifampisiinin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon pitoisuutta (AUC_{0-12h}) 18–70 %:lla. Annettaessa rifampisiinia samanaikaisesti mykofenolihapon pitoisuutta tulee tarkkailla ja säätää Myclausen-annoksia tarpeen mukaan kliinisen tehon säilyttämiseksi.

Sevelameeri

Mykofenolaattimofetiilin ja sevelameerin samanaikainen annostelu pienensi mykofenolihapon C_{\max} -arvoa 30 % ja AUC_{0-12} -arvoa 25 % ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hyljintä). Myclausen suositellaan kuitenkin annettavaksi vähintään tuntia ennen tai kolme tuntia sevelameerin ottamisen jälkeen, jotta vaikutukset mykofenolihapon imeytymiseen voidaan minimoida. Tutkimustietoa mykofenolaattimofetiilin käytöstä muiden fosfaatinsitojien kuin sevelameerin kanssa ei ole.

Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

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 %.

Siprofloksasiini sekä 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. Myclausen-annoksen muuttaminen ei yleensä ole tarpeen, mikäli kliininen näyttö siirteen toimintahäiriöstä puuttuu. Perusteellista kliinistä seuranta on kuitenkin tehtävä yhdistelmähoidon ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

Takrolimuusi

Maksansiirtopotilailla, joille oli aloitettu mykofenolaattimofetiilin ja takrolimuusin antaminen, takrolimuusin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut merkittävästi mykofenolihapon (mykofenolaattimofetiilin aktiivinen metaboliitti) AUC - ja C_{\max} -arvoihin. Sitä vastoin annettaessa useita mykofenolaattimofetiiliannoksia (1,5 g kahdesti vuorokaudessa) takrolimuusia käyttäville maksansiirtopotilaille havaittiin takrolimuusin AUC :n nousevan noin 20 %. Munuaisensiirtopotilailla mykofenolaattimofetiili ei muuttanut takrolimuusin pitoisuutta (ks. kohta 4.4).

Muut 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.

Elävät rokotteet

Eläviä rokotteita ei pidä 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.

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 Myclausen-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

Myclausen 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 raskaustestitulosta (ks. kohta 4.3).

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 Myclausen-hoidon aloittamista kaksi negatiivista raskaustestitulosta joko seerumista tai vitsasta tehtävällä raskaustestillä, jonka herkkyys on vähintään 25 mIU/ml, jotta voidaan poissulkea alkion tahaton altistuminen mykofenolaatille. Toinen testi suositellaan tekemään 8–10 päivää ensimmäisen testin jälkeen. Jos potilas saa siirteen kuolleelta luovuttajalta eikä ennen hoidon aloittamista ole mahdollista tehdä kahta testiä 8–10 päivän välein (elinsiirteen saataville tulon ajankohdan vuoksi), raskaustesti on tehtävä juuri ennen hoidon aloittamista, ja toinen testi on tehtävä 8–10 päivän kuluttua. Raskaustestejä pitää tehdä uudestaan kliinisen tarpeen mukaan (esim. jos potilas kertoo ehkäisyn käytössä olleen taukoja). Raskaustestien tulokset on aina kerrottava potilaalle. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä välittömästi, jos he havaitsevat tulleen raskaaksi.

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen, ja raskauden aikaiseen mykofenolaatille altistumiseen liittyy tavanomaista suurempi keskenmenojen ja synnynnäisten epämuodostumien riski:

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

Synnynnäisiä epämuodostumia, moniepämuodostumia mukaan lukien, on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen sellaisten potilaiden lapsilla, jotka altistuivat raskauden aikana Myclausenille 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.

Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Imettävillä rotilla mykofenolaattimofetiilin on osoitettu erittyvän maitoon. Vastaavat tiedot ihmisistä puuttuvat. Mykofenolaattimofetiilin voidaan olettaa aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia imeväisiin. Siksi Myclausen on vasta-aiheinen imettävillä äideillä (ks. kohta 4.3).

Miehet

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä pääasiallisia haittavaikutuksia ovat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. Lisäksi tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

Maligniteetit

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiili-yhdistelmähoito ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista (ks. kohta 4.4). Kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa 0,6 %:lla munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g päivässä, munuaisensiirtopotilaat 2 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, kehittyi lymfoproliferatiivinen sairaus tai lymfooma. Ihosyövän (melanoomaa lukuun ottamatta) esiintyvyys oli 3,6 % mykofenolaattimofetiililla hoidetuilla potilailla; muun tyyppisiä maligniteetteja esiintyi 1,1 %:lla potilaista. Odottamattomia muutoksia ei havaittu verrattaessa munuaisen- ja sydämensiirtopotilaiden maligniteettien esiintyvyyttä yhden ja kolmen vuoden turvallisuustutkimustuloksista. Maksansiirtopotilaiden seuranta kesti vähintään vuoden mutta vähemmän kuin kolme vuotta.

Opportunisti-infektiot

Kaikilla siirännäispotilailla on lisääntynyt opportunisti-infektioiden riski, joka nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g päivässä, munuaisensiirtopotilaat 2 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiiwasieni, Herpes simplex ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, jota havaittiin 13,5 %:lla potilaista.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 92 lapsipotilasta iältään 2–18-vuotiaita, annettiin 600 mg/m² 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.

Vanhuksset

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

Muut haittavaikutukset

Haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti tai mahdollisesti liittyvät mykofenolaattimofetiilin käyttöön, ja joita raportoitiin $\geq 1/10$:lla ja $\geq 1/100 - < 1/10$:lla mykofenolaattimofetiililääkitystä saaneista munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotilaista kontrolloiduissa, kliinisissä lääketutkimuksissa (munuaisensiirtopotiilaan annostus 2 g päivässä), on listattu seuraavassa taulukossa.

Haittavaikutuksia, joita raportoitiin kliinisissä lääketutkimuksissa sellaisilla mykofenolaattimofetiililääkitystä saaneilla munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtopotiilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia yhdistettynä siklosporiiniin ja kortikosteroideihin

Haittavaikutusten esiintymistiheys elinjärjestelmissä on määritelty seuraavaa luokittelua noudattaen: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä		Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Sepsis, gastrointestinaalinen kandidiaasi, virtsatietulehdus, herpes simplex, herpes zoster
	Yleinen	Pneumonia, influenssa, hengityselinten tulehdus, respiratorinen moniliaasi, gastrointestinaalinen tulehdus, kandidiaasi, gastroenteriitti, tulehdus, keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sinuiitti, ihon sieni-infektio, ihon hiivasienitauti, emättimen kandidiaasi, nuha
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Ihosityöpä, hyvänlaatuinen ihokasvain
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Leukopenia, trombositopenia, anemia
	Yleinen	Pansytopenia, leukosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Aaidoosi, hyperkalemia, hypokalemia, hyperglykemia, hypomagnesemia, hypokalsemia, hyperkolesterolemia, hyperlipidemia, hypofosfatemia, hyperurikemia, kihti, anoreksia
Psykykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Agitaatio, sekavuustila, depressio, ahdistuneisuus, epänormaali ajattelu, unettomuus

Elinjärjestelmä		Haittavaikutukset
Hermosto	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Kouristus, hypertonia, vapina, uneliaisuus, myasteeninen oireyhtymä, heitehuimaus, päänsärky, tuntoharha, makuhäiriö
Sydän	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Takykardia
Verisuonistohäiriöt	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Hypotensio, hypertensio, vasodilataatio
Hengityselimet, rintakehä- ja välikarsina	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Nesteen kertyminen keuhkopussiin, hengenahdistus, yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi
	Yleinen	Gastrointestinaalinen verenvuoto, vatsakalvotulehdus, suolentukkeuma, koliitti, mahahaava, pohjukaisuuolihaava, gastriitti, ruokatorvitulehdus, suutulehdus, ummetus, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, röyhtäily
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Hepatiitti, keltaisuus, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Ihon hypertrofia, kutina, akne, alopesia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Nivelkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Ödeema, kuume, vilunväristykset, kipu, huonovointisuus, voimattomuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	-
	Yleinen	Maksaentsyymien nousu, veren kreatiniinin nousu, veren laktaattidehydrogenaasin nousu, veren urean nousu, veren alkalisen fosfataasin nousu, painonlasku

Huom: III-faasin tutkimuksissa hoidettiin 501:tä potilasta (2 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) munuaissiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi, 289:ää potilasta (3 g mykofenolaattimofetiilia vuorokaudessa) sydänsiirännäisen ja 277:ää potilasta (joko 2 g mykofenolaattimofetiilia laskimonsisäisesti tai 3 g suun kautta vuorokaudessa) maksasiirännäisen hylkimisreaktion ehkäisemiseksi.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu markkinoilletulon jälkeen

Haittavaikutustyyppit, joita on havaittu mykofenolaattimofetiilin markkinoilletulon jälkeen, ovat samanlaisia kuin kontrolloiduista munuaisen-, sydämen- ja maksansiirtotutkimuksista raportoidut. Muita markkinoilletulon jälkeen esiintulleita haittavaikutuksia tiedossa olevine esiintyvyyksineen (suluissa) ovat.

Ruoansulatuselimistö

Ienhyperplasia ($\geq 1/100 - < 1/10$), koliitti (mukaan lukien sytomegaloviruskoliitti) ($\geq 1/100 - < 1/10$), haimatulehdus ($\geq 1/100 - < 1/10$) ja suolinukan atrofia.

Infektiot

Vakavia hengenvaarallisia infektioita, kuten aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja atyyppinen mykobakteeritulehdus. BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML) on raportoitu immunosuppressiopotilailla mukaan lukien mykofenolaattimofetiilia saaneet potilaat.

Agranulosytoosia ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) ja neutropeniaa on raportoitu; sen vuoksi Myclausenia käyttäviä potilaita tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.4). Yksittäisiä raportteja on saatu aplastisen anemian ja luuydinlaman esiintymisestä mykofenolaattimofetiililla hoidetuilla potilailla. Näistä tapauksista muutama johti kuolemaan.

Veri ja imukudos

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

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

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 Myclausenille 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 (esiintyvyys tuntematon).

Immuunijärjestelmä

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Mykofenolaattimofetiilin yliannostukseen liittyvät raportit ovat peräisin kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta. Monissa näistä tapauksista ei ole raportoitu haittatapahtumia. Yliannostustapauksissa raportoidut haittatapahtumat kuuluvat lääkevalmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin piiriin.

Mykofenolihapon yliannostus voi mahdollisesti johtaa immuunijärjestelmän liian voimakkaaseen suppressioon ja lisätä alttiutta infektioille sekä luuytimen suppressiolle (ks. kohta 4.4). Jos potilaalle kehittyy neutropenia, Myclausenin antaminen on keskeytettävä tai annosta pienennettävä (ks. kohta 4.4).

Hemodialyysin ei oleteta poistavan elimistöstä kliinisesti merkittäviä määriä mykofenolihappoa tai sen glukuronidia. Sappihappoja sitovat aineet (esim. kolestyramiini) voivat poistaa mykofenolihappoa vähentämällä lääkkeen enterohepaattista kiertoa (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressiiviset lääkeaineet, selektiiviset immunosuppressiiviset lääkeaineet, ATC-koodi: L04AA06

Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on tehokas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiininukleotidisynteesin *de novo* -reitin liittymättä DNA-molekyyliin. T- ja B-lymfosyyttien lisääntyminen on erittäin riippuvainen puriinien *de novo* -synteesistä. T- ja B-lymfosyytit poikkeavat tässä suhteessa muista solutyypeistä, jotka pystyvät käyttämään muita, korvaavia reittejä. Siksi mykofenolihapon sytostaattinen teho kohdistuu tehokkaampana lymfositteihin kuin muihin soluihin.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu kokonaan aktiiviseksi mykofenolihappometaboliitiksi ennen systeemikiertoon imeytymistä. Mykofenolaattimofetiilin immunosuppressiivinen vaikutus on riippuvainen mykofenolihappopitoisuudesta. Tämä on todistettu akuutin hylkimisreaktion hoidossa munuaisensiirron jälkeen. Suun kautta annetun mykofenolaattimofetiilin biologinen hyväksikäytettävyys on keskimäärin 94 % iv-annokseen verrattuna. Arvo perustuu mykofenolihapon AUC-määrittäykseen. Ruoan vaikutusta mykofenolaattimofetiilin imeytymiseen on tutkittu munuaisensiirtopotilailla, joilla annostus oli 1,5 g kaksi kertaa päivässä. Ruoan ei havaittu vaikuttavan imeytyvään kokonaismäärään (mykofenolihapon AUC-arvo), mutta huippupitoisuudessa (mykofenolihapon C_{max} -arvo) havaittiin 40 %:n pieneneminen. Suun kautta annon jälkeen mykofenolaattimofetiilin määrä ei ole mitattavissa plasmasta.

Jakautuminen

Enterohepaattinen kierto johtaa mykofenolihapon pitoisuuksien sekundääriseen kasvuun plasmassa noin 6–12 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Enterohepaattisen kierron suuri merkitys on osoitettu kolestyramiinilla, joka samanaikaisesti annettuna laskee mykofenolihapon AUC-arvoa 40 %:lla. Kolestyramiinin käytetty annos oli 4 g kolme kertaa päivässä. Terapeuttisilla annoksilla mykofenolihappo sitoutuu 97-prosenttisesti plasman albumiiniin.

Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyyli transferaasin (UGT1A9-isoformin) vaikutuksesta, jolloin muodostuu farmakologisesti inaktiivinen glukuronidi. *In vivo* mykofenolihapon glukuronidi muuntuu enterohepaattisen kierron kautta takaisin vapaaksi mykofenolihapoksi. Samalla muodostuu vähäinen asyyli glukuronidi (AcMPAG). Mykofenolihapon asyyli glukuronidi on farmakologisesti aktiivinen ja sen epäillään aiheuttavan jotkut mykofenolaattimofetiilin haittavaikutuksista (ripuli, leukopenia).

Eliminaatio

Vain mitätön määrä lääkeaineesta erittyy virtsaan mykofenolihappona (< 1 % annoksesta). 93 % suun

kautta annetusta radioleimatusta mykofenolaattimofetiilista määritettiin virtsaan ja 6 % ulosteeseen erittyneenä. Määritykset tehtiin radioaktiivisesti leimatulla mykofenolaattimofetiililla ja ne osoittavat, että annos erittyy täydellisesti. Suurin osa annoksesta (n. 87 %) erittyy virtsaan mykofenolihapon glukuronidina.

Kliinisessä käytössä havaituilla pitoisuuksilla mykofenolihappo ja sen glukuronidi eivät poistu elimistöstä hemodialyysissä. Pieniä määriä glukuronidia poistuu kuitenkin hemodialyysissä, kun pitoisuudet plasmassa nousevat yli 100 mikrog/ml.

Sappihappoja sitovat lääkeaineet, kuten kolestyramiini, häiritsevät lääkkeen enterohepaattista kiertoa ja pienentävät siten mykofenolihapon AUC-arvoa (ks. kohta 4.9).

Mykofenolihapon jakautuminen riippuu useista kuljettajaproteiineista, kuten orgaanisten anionien kuljettajapolypeptideistä (OATP) ja monilääkeresistenssiin liittyvästä proteiinista 2 (MRP2).

Glukuronidien sappeen erittymiseen liittyviä kuljettajaproteiineja ovat OATP:n isoformit, MRP2 ja rintasyöpäresistenssiproteiini (BCRP). Monilääkeresistenssiin liittyvä proteiini 1 (MDR1) kykenee myös kuljettamaan mykofenolihappoa, mutta sen vaikutus näyttää rajoittuvan imeytymisprosessiin. Mykofenolihapolla ja sen metaboliiteilla on munuaisissa voimakkaita yhteisvaikutuksia munuaisten orgaanisten anionien kuljettajien kanssa.

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.

Erityispopulaatioryhmät

Munuaisen vajaatoiminta

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min⁻¹/1,73 m²) kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievemmästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla. Havainto tehtiin kerta-annostutkimuksessa, jossa tutkittavia potilaita oli kuusi joka ryhmässä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä mykofenolihapon glukuronidin keskimääräinen AUC oli kuitenkin kerta-annoksen jälkeen 3–6 kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla tai lievästä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä. Mykofenolihapon glukuronidi eliminoituu munuaisten kautta, ja edellä mainittu tulos tukee aikaisempia havaintoja sen eliminaatiosta. Mykofenolaattimofetiilin toistuvaa annostusta vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ei ole tutkittu. Tietoa ei ole saatavilla sydämen- tai maksansiirtopotilaista, jotka kärsivät vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta.

Viivästynyt munuaissiirännäisen toiminta

Niillä potilailla, joilla munuaissiirännäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästymistä ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC₀₋₁₂-arvot olivat sen sijaan 2–3 kertaa korkeammat vertailussa. Sekä plasman MPA:n vapaa osuus että pitoisuus saattavat ohimenevästi nousta potilailla, joiden siirre alkaa toimia viiveellä. Myclausenin annoksen tarkistaminen ei näytä olevan tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettisiä parametreja on tutkittu 49 (iältään 2–18-vuotiaalla) lapsipotilaalla, joille on tehty munuaisensiirto. Potilaille annettiin 600 mg/m² mykofenolaattimofetiilia suun kautta kaksi kertaa päivässä. Tällä annoksella saavutettiin samanlaiset mykofenolihapon AUC-arvot kuin aikuisilla munuaisensiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia 1 g kaksi kertaa päivässä ennen ja jälkeen munuaisensiirron. Mykofenolihapon AUC-arvot olivat samanlaisia kaikissa ikäryhmissä ennen

ja jälkeen munuaisensiirron.

Vanhukset

Mykofenolaattimofetiilin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vanhuksilla (≥ 65 -vuotiailla).

Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat

Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 4.5). Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirännäistä (eivätkä käyttäneet muita immunosuppressantteja), kolmen peräkkäisen kuukautiskierron ajan antamalla samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia (1 g kaksi kertaa päivässä) sekä yhdistelmäehkäisyvalmisteita, jotka sisälsivät etinyyliestradiolia (0,02–0,04 mg) ja levonorgestreeliä (0,05–0,15 mg), desogestreeliä (0,15 mg) tai gestodeenia (0,05–0,10 mg). Tutkimuksella osoitettiin, ettei mykofenolaattimofetiilillä ole merkittävää vaikutusta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kykyyn estää ovulaatiota. Mykofenolaattimofetiili ei myöskään vaikuta LH:n, FSH:n eikä progesteronin seerumipitoisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mykofenolaattimofetiili ei ole koemalleissa osoittautunut tuumorigeeniseksi. Eläimillä suoritetuissa karsinogeenisuustutkimuksissa korkein annos johti noin 2–3-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{\max}) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C_{\max}) sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä.

Genotoksisuuskokeet (*in vitro* hiiren lymfomakoe ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumakoe) osoittivat mykofenolaattimofetiilin aiheuttavan rakenteellisia kromosomimuutoksia (= aberratioita). Nämä vaikutukset voivat liittyä farmakodynaamiseen vaikutustapaan, ts. herkkien solujen nukleotidisynteesin estoon. Muilla *in vitro* geenimutaation osoitusmenetelmillä ei havaittu genotoksista aktiivisuutta.

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen, kun suun kautta annettu annos oli enintään 20 mg/kg⁻¹ 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/kg⁻¹ vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipää-tapauksia, 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.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg⁻¹ ja kaneilla 90 mg/kg⁻¹. Epämuodostumat ilmenivät rotilla mm. silmien ja alaleuan synnynnäisenä puuttumisena sekä vesipäätapauksina ja kaneilla kardiovaskulaarisina ja renaalisina poikkeavuuksina, kuten sydämen sijaintina rintaontelon ulkopuolella, munuaisten virhesijaintina sekä pallea- ja napatyranä. Emoihin kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli melkein puolet kliinisestä altistuksesta tai alle sen terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna sydämensiirtopotilailla terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä (ks. kohta 4.6).

Rotilla, hiirillä, apinoilla ja koirilla suoritetuissa toksisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin ensisijaisesti vaikuttavan verta muodostaviin elimiin ja imukudokseen. Nämä vaikutukset havaittiin, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositellulla 2 g:n päivittäisellä annostuksella munuaisensiirtopotilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvia vaikutuksia

havaittiin koirilla, kun systeeminen altistus oli sama tai pienempi kuin kliininen altistus suositusannostuksella. Apinoilla havaittiin korkeimmalla käytetyllä annostuksella (systeeminen altistus sama tai korkeampi kuin kliininen altistus) ruoansulatuskanavaan ja munuaisiin kohdistuvia, dehydraatioon liittyviä vaikutuksia. Mykofenolaattimofetiilin toksisuus noudattanee eläimillä samanlaista profiilia kuin ihmisellä kliinisissä tutkimuksissa havaittu haittavaikutusprofiili, joka näin ollen antaa ko. potilasryhmää hyvin kuvaavaa haittavaikutustietoa (ks. kohta 4.8).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Esihiyytelöity tärkkelys (maissi)
Kroskarmelloosinatrium
Povidoni (K 30)
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuoret

Gelatiini
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C lämpötilassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 10 kovaa kapselia.

Jokainen pakkaus sisältää joko 100 tai 300 kovaa 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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa
Puh: 0049 (0)30 744 60 12
Faksi: 0049 (0)30 744 60 41

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/647/003-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. Lokakuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27. Toukokuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa

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 Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Ei oleellista.

- 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 Myclausen-valmisteen teratogeenisuudesta ja mutageenisuudesta, raskaustestien edellyttämisestä ennen Myclausen-hoidon aloittamista, sekä mies- että naispotilaiden ehkäisyä koskevista vaatimuksista sekä siitä, miten pitää toimia, jos raskaus alkaa Myclausen-hoidon aikana.

Myyntiluvan haltijan pitää varmistaa jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Myclausen on markkinoilla, että kaikki Myclausen-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.

Koulutusmateriaali pitää ottaa käyttöön neljän kuukauden kuluessa tämän menettelyn päättymisestä ja siihen 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. Kysely pitää ottaa käyttöön neljän kuukauden kuluessa tämän menettelyn päättymisestä.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myclausen 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
mykofenolaattimofetiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

50 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Myclausen kalvopäällysteisiä tabletteja tulee käsitellä varoen.
Tabletteja ei saa jakaa eikä 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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/647/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Myclausen 500 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myclausen 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
mykofenolaattimofetiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

150 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Myclausen kalvopäällysteisiä tabletteja tulee käsitellä varoen.
Tabletteja ei saa jakaa eikä 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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/647/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Myclausen 500 mg

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

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myclausen 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
mykofenolaattimofetiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Passauer Pharma GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Myclausen 250 mg kovat kapselit
mykofenolaattimofetiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

100 Kovaa Kapselia
300 Kovaa Kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN NÄKYVILTÄ JA ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Myclausen kapseleita tulee käsitellä varoen.
Kapseleita ei saa avata tai murskata. Älä hengitä kapseleiden sisältämää jauhetta äläkä anna sen joutua kosketuksiin ihon kanssa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C lämpötilassa.

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

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/647/003 (100 kovaa kapselia)
EU/1/10/647/004 (300 kovaa kapselia)

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Myclausen 250 mg

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

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Myclausen 250 mg kovaa kapselia
mykofenolaattimofetiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Passauer Pharma GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

Myclausen 500 mg kalvopäällysteiset tabletit mykofenolaattimofetiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, koska 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnalle puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. Kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Myclausen on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen koko nimi on Myclausen 500 mg kalvopäällysteiset tabletit.

- Tässä pakkausselosteessa käytetään lyhyempää nimeä Myclausen.

Myclausen sisältää mykofenolaattimofetiilia.

- Se kuuluu lääkeryhmään ”immunosuppressantit”.

Myclausenia käytetään estämään elimistöä hylkimästä siirännäistä.

- Munuainen, sydän tai maksa.

Myclausenia pitää käyttää yhdessä muiden lääkkeiden kanssa:

- siklosporiini ja kortikosteroidit.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Myclausenia

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 ja imetys alta.

Älä ota Myclausenia

- 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 tulemista tai epäilet olevasi raskaana
- jos et käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. Raskaus, ehkäisy ja imetys)
- jos imetat.

Älä ota lääkettä, jos jokin yllämainituista asioista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Myclausenia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele välittömästi lääkärin kanssa, ennen kuin otat Myclausenia

- jos sinulla on infektio-oireita (kuten kuume tai kurkkukipu)
- jos sinulla on odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- jos sinulla on koskaan ollut ruoansulatuskanavan ongelmia, kuten mahahaava
- jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi Myclausen-hoidon aikana.

Jos jokin yllämainituista asioista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat Myclausenia.

Auringonvalon vaikutus

Myclausen heikentää vastustuskykyäsi. Riski sairastua ihosyöpään on tämän vuoksi kohonnut. Rajoita altistumista auringonvalolle ja UV-valolle käyttämällä:

- suojaavia vaatteita, jotka peittävät pään, niskan, kädet ja jalat
- aurinkosuojavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

Muut lääkevalmisteet ja Myclausen

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös ilman reseptiä saatavat lääkkeet sekä luontaistuotteet. Myclausen voi vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaan. Myös muut lääkkeet saattavat muuttaa Myclausenin vaikutusta.

Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin aloitat Myclausenin käytön:

- atsatiopriini tai muut immunosuppressiiviset lääkkeet (annetaan elinsiirron jälkeen)
- kolestyramiini (käytetään korkean kolesterolin hoitoon)
- rifampisiini (käytetään antibioottina estämään ja hoitamaan tulehduksia kuten tuberkuloosia)
- antasidit tai protonipumpun estäjät (käytetään vatsan happovaivoissa kuten ruoansulatushäiriössä)
- fosfaatisitojat (käytetään kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa vähentämään vereen imeytyvän fosfaatin määrää).

Rokotteet

Jos käyttäessäsi Myclausenia tarvitset rokotuksen (eläviä taudinaiheuttajia sisältävä rokote), keskustele ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Lääkäri neuvoo sinulle sopivan rokotteen.

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

Myclausen ruuan ja juoman kanssa

Ruoka ja juoma eivät vaikuta Myclausen-hoitoosi.

Raskaus, ehkäisy ja hedelmällisyys

Myclausen-hoitoa saavien naisten ehkäisy

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

- ennen Myclausen-hoidon aloittamista
- koko Myclausen-hoidon ajan
- 6 viikon ajan Myclausen-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 ehkäisy 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.

Myclausen-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 Myclausen-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele mahdollisista riskeistä 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 hoitovaihtoehdoista

- 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 lääkärille. Jatka kuitenkin Myclausen-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 Myclausenia, jos imetät. Pieniä lääkeainemääriä saattaa kulkeutua äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Myclausen ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita.

Myclausen sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin yhden millimoolin (23 mg) natriumia annosta kohti, eli käytännössä se ”ei sisällä natriumia”.

3. Miten Myclausenia otetaan

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

Kuinka paljon otetaan

Määrä riippuu siirränäistyypistä. Alla esitetään tavallisimmat annokset. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitet immunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää elimistöäsi hylkimästä siirränäistä.

Munuaisensiirto

Aikuiset

- Ensimmäinen annos annetaan 3 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 4 tablettia päivässä (2 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 2 tablettia aamulla ja 2 tablettia illalla.

Lapset 2–18-vuotiaat

- Annos vaihtelee lapsen koosta riippuen.
- Lääkäri määrää sopivimman annoksen lapsen pituuden ja painon mukaan (kehon pinta-ala, joka ilmoitetaan neliömetreinä eli m²). Suositusannos on 600 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa.

Sydämensiirto

Aikuiset

- Ensimmäinen annos annetaan 5 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 6 tablettia päivässä (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 3 tablettia aamulla ja 3 tablettia illalla.

Lapset

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

Maksansiirto

Aikuiset

- Ensimmäinen annos Myclausenia suun kautta otetaan vähintään 4 vuorokauden kuluttua siirtoleikkauksesta ja kun pystyt ottamaan lääkkeitä suun kautta.
- Päivittäinen annostus on 6 tablettia päivässä (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 3 tablettia aamulla ja 3 tablettia illalla.

Lapset

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

Miten Myclausenia otetaan

- Tabletit niellään kokonaisina runsaan (lasillinen) vesimäärän kanssa.
- Tabletteja ei saa jakaa eikä murskata.

Jos otat enemmän Myclausenia kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan, jos olet ottanut enemmän Myclausenia kuin mitä lääkäri on määrännyt tai jos joku muu vahingossa ottaa lääkettäsi. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Myclausenia

Jos unohdat 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 Myclausenin oton

Myclausen-lääkitystä ei pidä itse lopettaa, vaan ainoastaan lääkärin määräyksestä. Myclausen-hoidon

lopettaminen saattaa lisätä siirteen hyljintäreaktion mahdollisuutta.

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.

Jos havaitset jonkun seuraavista vakavista haittavaikutuksista, kerro siitä välittömästi lääkärille – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- sinulle tulee infektio-oireita kuten kuumetta tai kurkkukipua
- sinulle tulee odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- sinulla on kutinaa, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia – sinulla saattaa olla vakava allerginen reaktio lääkkeelle (kuten anafylaksia tai vaikea ihon tai limakalvojen turvotus eli angioedeema).

Tavallisimmat haittavaikutukset

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ripuli, veren valko- tai punasolujen niukkuus, infektio ja oksentelu. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja seuraa muutoksia:

- verisolujen lukumäärässä
- veren sokerin, rasvan, kolesterolin, yms. määrässä.

Lapsilla saattaa esiintyä joitakin haittavaikutuksia enemmän kuin aikuisilla. Tällaisia haittavaikutuksia ovat ripuli, tulehdukset sekä veren valko- ja punasolujen niukkuus.

Tulehdusten torjuminen

Myclausen alentaa elimistön luonnollisten puolustusmekanismien tehoa. Tämä estää elimistöä hylkimästä siirännäistä. Lääkityksen seurauksena elimistö ei myöskään pysty torjumaan tulehduksia yhtä tehokkaasti kuin normaalisti. Niinpä sinulle voi kehittyä tavallista enemmän erilaisia tulehduksia. Tällaisia tulehduksia voi esiintyä aivoissa, iholla, suussa, mahassa ja suolessa, keuhkoissa ja virtsateissä.

Imukudos- ja ihosyöpä

Harvoissa tapauksissa potilaille on kehittynyt pahanlaatuisia imukudos- ja ihokasvaimia. Myclausen ei tässä suhteessa poikkea muista tämäntyyppisistä lääkkeistä (immunosuppressantit).

Yleiset haittavaikutukset

Sinulle voi tulla yleisiä haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat koko elimistöön. Näitä ovat vakavat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia ja vaikea ihon tai limakalvojen turvotus, angioedeema), kuume, uupumuksen tunne, univaikeudet, kivut (kuten maha- ja rintakipu, nivel- tai lihaskipu ja kipu virtsatessa), päänsärky, vilustumisoireet ja turvotus.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Iho-ongelmat, kuten

- akne, huuliherpes, vyöruusu, ihon paksuuntuminen, hiustenlähtö, ihottuma, kutina.

Virtsatieongelmat, kuten

- munuaisvaivat tai tihentynyt virtsaamistarve.

Ruoansulatuskanavan ja suun ongelmat, kuten

- ikenien turpoaminen ja suuhaavat
- haiman, suoliston tai vatsan tulehdukset
- suolistovaivat mukaan lukien verenvuoto, maksavaivat
- ummetus, pahoinvointi, huono ruoansulatus, ruokahaluttomuus, ilmavaivat.

Hermosto-ongelmat, kuten

- huimaus, uneliaisuus tai puutuminen
- vapina, lihaskouristukset, kouristuskohtaukset
- levottomuus tai masentuneisuus, ajatushäiriöt tai mielialan muutokset.

Sydän- ja verenkierto-ongelmat, kuten

- verenpaineen muutokset, epätavalliset sydämenlyönnit, verisuonten laajeneminen.

Keuhko-ongelmat, kuten

- keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus
- hengenahdistus, yskä, jonka syynä saattaa olla keuhkoputkenlaajentuma tai keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen). Jos sinulle kehittyy itsestään yskä tai hengenahdistusta, ota yhteyttä lääkäriin.
- nesteen kertyminen keuhkoihin tai rintaan
- nenän sivuontelon vaivat.

Muut häirtävikutukset, kuten

- painonlasku, kihti, korkea verensokeri, verenvuoto, mustelmat.

Häirtävikutuksista ilmoittaminen

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

5. Myclausenin säilyttäminen

Pidä tämä lääke pois lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Myclausen sisältää

Vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili.

Yksi tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: Mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K-30), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti,

Tabletin päällyste:

Polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu), titaanidioksidi (E 171), makrogoli 3 000, talkki

Myclausenin kuvaus ja pakkauskoost

Valkoiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit.

Myclausen 500 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana PVC-läpipainopakkausissa, joissa on 10 tablettia. Jokainen pakkaus sisältää joko 50 tai 150 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa

Valmistaja

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-12

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-12

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-12

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-12

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-12

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-12

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-12

Deutschland

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-12

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-12

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-12

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-12

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-12

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-12

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-12

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-12

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-12

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Ísland
Sími: +49(0)3074460-12

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-12

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος &
3ος όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-12

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-12

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-12

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-12

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-12

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-12

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-12

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-12

United Kingdom

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-12

Tämä pakkausseloste on tarkastettu viimeksi {kuukausi/vuosi}

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

Pakkausseloste: Tietoja käyttäjälle

Myclausen 250 mg kovat kapselit mykofenolaattimofetiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, koska 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnalle puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. Kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Myclausen on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeen koko nimi on Myclausen 250 mg kovat kapselit.

- Tässä pakkausselosteessa käytetään lyhyempää nimeä Myclausen.

Myclausen sisältää mykofenolaattimofetiilia.

- Se kuuluu lääkeryhmään ”immunosuppressantit”.

Myclausenia käytetään estämään elimistöä hylkimästä siirrännäistä.

- Munuainen, sydän tai maksa.

Myclausenia pitää käyttää yhdessä muiden lääkkeiden kanssa:

- siklosporiini ja kortikosteroidit.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Myclausenia

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 lääkärä selvittämään asia sinulle ennen kuin otat mykofenolaattia. Ks. myös lisätietoja tämän kohdan otsikoiden ”Varoitukset ja varotoimet” sekä ”Raskaus ja imetys” alta.

Älä ota Myclausenia

- 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 tulemistasi tai epäilet olevasi raskaana
- jos et käytä tehokasta ehkäisymenetelmää (ks. Raskaus, ehkäisy ja imetys)
- jos imetät.

Älä ota lääkettä, jos jokin yllämainituista asioista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Myclausenia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele välittömästi lääkärin kanssa, ennen kuin otat Myclausenia

- jos sinulla on infektio-oireita (kuten kuume tai kurkkukipu)
- jos sinulla on odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- jos sinulla on koskaan ollut ruoansulatuskanavan ongelmia, kuten mahahaava
- jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi Myclausen-hoidon aikana.

Jos jokin yllämainituista asioista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin otat Myclausenia.

Auringonvalon vaikutus

Myclausen heikentää vastustuskykyäsi. Riski sairastua ihosyöpään on tämän vuoksi kohonnut. Rajoita altistumista auringonvalolle ja UV-valolle käyttämällä:

- suojaavia vaatteita, jotka peittävät pään, niskan, kädet ja jalat
- aurinkosuojavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

Muut lääkevalmisteet ja Myclausen

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös ilman reseptiä saatavat lääkkeet sekä luontaistuotteet. Myclausen voi vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaan. Myös muut lääkkeet saattavat muuttaa Myclausenin vaikutusta.

Jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin aloitat Myclausenin käytön:

- atsatiopriini tai muut immunosuppressiiviset lääkkeet (annetaan elinsiirron jälkeen)
- kolestyramiini (käytetään korkean kolesterolin hoitoon)
- rifampisiini (käytetään antibioottina estämään ja hoitamaan tulehduksia kuten tuberkuloosia)
- antasidit tai protonipumpun estäjät (käytetään vatsan happovaivoissa kuten ruoansulatushäiriössä)
- fosfaatinsojot (käytetään kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa vähentämään vereen imeytyvän fosfaatin määrää).

Rokotteet

Jos käyttäessäsi Myclausenia tarvitset rokotuksen (eläviä taudinaiheuttajia sisältävä rokote), keskustele ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Lääkäri neuvoo sinulle sopivan rokotteen.

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

Myclausen ruuan ja juoman kanssa

Ruoka ja juoma eivät vaikuta Myclausen-hoitoosi.

Raskaus, ehkäisy ja hedelmällisyys

Myclausen-hoitoa saavien naisten ehkäisy

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

- ennen Myclausen-hoidon aloittamista
- koko Myclausen-hoidon ajan
- 6 viikon ajan Myclausen-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 vaihevuodet: 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.

Myclausen-hoitoa saavien miesten ehkäisy

Saatavissa 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 varotoimena suositeltavaa käyttää luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja 90 päivää Myclausen-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos suunnittelet lapsen hankkimista, keskustele mahdollisista riskeistä 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 hoitovaihtoehdoista

- 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 lääkärille. Jatka kuitenkin Myclausen-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 Myclausenia, jos imetät. Pieniä lääkeainemääriä saattaa kulkeutua äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Myclausen ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita.

Myclausen sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää vähemmän kuin yhden millimoolin (23 mg) natriumia annosta kohti, eli käytännössä se ”ei sisällä natriumia”.

3. Miten Myclausenia otetaan

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

Kuinka paljon otetaan

Määrä riippuu siirränäistyyppistä. Alla esitetään tavallisimmat annokset. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitet immunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää elimistöäsi hylkimästä siirränäistä.

Munuaisensiirto

Aikuiset

- Ensimmäinen annos annetaan 3 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 8 kapselia päivässä (2 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 4 kapselia aamulla ja 4 kapselia illalla.

Lapset 2–18-vuotiaat

- Annos vaihtelee lapsen koosta riippuen.
- Lääkäri määrää sopivimman annoksen lapsen pituuden ja painon mukaan (kehon pinta-ala, joka ilmoitetaan neliömetreinä eli m²). Suositusannos on 600 mg/m² kaksi kertaa vuorokaudessa.

Sydämensiirto

Aikuiset

- Ensimmäinen annos annetaan 5 vuorokauden kuluessa siirtoleikkauksesta.
- Päivittäinen annostus on 12 kapselia päivässä (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 6 kapselia aamulla ja 6 kapselia illalla.

Lapset

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

Maksansiirto

Aikuiset

- Ensimmäinen annos Myclausenia suun kautta otetaan vähintään 4 vuorokauden kuluttua siirtoleikkauksesta ja kun pystyt ottamaan lääkkeitä suun kautta.
- Päivittäinen annostus on 12 kapselia päivässä (3 g lääkeainetta) jaettuna 2 annokseen.
- Ota 6 kapselia aamulla ja 6 kapselia illalla.

Lapset

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

Miten Myclausenia otetaan

- Kapselit niellään kokonaisina runsaan (lasillinen) vesilasillisen kanssa
- Kapseleita ei saa avata eikä murskata.
- Rikkoutuneita tai haljenneita kapseleita ei saa käyttää.

Huolehdi, ettei rikkoutuneen kapselin sisältöä joudu silmiin tai suuhun.

- Jos näin tapahtuu, huuhtelee runsaalla vedellä.

Huolehdi, ettei rikkoutuneen kapselin sisältöä joudu iholle.

- Jos näin tapahtuu, pese alue perusteellisesti vedellä ja saippualla.

Jos otat enemmän Myclausenia kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai sairaalaan, jos olet ottanut enemmän Myclausenia kuin mitä lääkäri on määrännyt tai jos joku muu vahingossa ottaa lääkettäsi. Ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Myclausenia

Jos unohdat 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 Myclausenin oton

Myclausen-lääkitystä ei pidä itse lopettaa, vaan ainoastaan lääkärin määräyksestä. Myclausen-hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirteen hyljintäreaktion mahdollisuutta.

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.

Jos havaitset jonkun seuraavista vakavista haittavaikutuksista, kerro siitä välittömästi lääkärille – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

- sinulle tulee infektio-oireita kuten kuumetta tai kurkkukipua
- sinulle tulee odottamattomia mustelmia tai verenvuotoa
- sinulla on kutinaa, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta ja hengitysvaikeuksia – sinulla saattaa olla vakava allerginen reaktio lääkkeelle (kuten anafylaksia tai vaikea ihon tai limakalvojen turvotus eli angioedeema).

Tavallisimmat haittavaikutukset

Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ripuli, veren valko- tai punasolujen niukkuus, infektio ja oksentelu. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja seuraa muutoksia:

- verisolujen lukumäärässä
- veren sokerin, rasvan, kolesterolin, yms. määrässä.

Lapsilla saattaa esiintyä joitakin haittavaikutuksia enemmän kuin aikuisilla. Tällaisia haittavaikutuksia ovat ripuli, tulehdukset sekä veren valko- ja punasolujen niukkuus.

Tulehdusten torjuminen

Myclausen alentaa elimistön luonnollisten puolustusmekanismien tehoa. Tämä estää elimistöä hylkimästä siirännäistä. Lääkityksen seurauksena elimistö ei myöskään pysty torjumaan tulehduksia yhtä tehokkaasti kuin normaalisti. Niinpä sinulle voi kehittyä tavallista enemmän erilaisia tulehduksia. Tällaisia tulehduksia voi esiintyä aivoissa, iholla, suussa, mahassa ja suolessa, keuhkoissa ja virtsateissä.

Imukudos- ja ihosyöpä

Harvoissa tapauksissa potilaille on kehittynyt pahanlaatuisia imukudos- ja ihokasvaimia. Myclausen ei tässä suhteessa poikkea muista tämäntyyppisistä lääkkeistä (immunosuppressantit).

Yleiset haittavaikutukset

Sinulle voi tulla yleisiä haittavaikutuksia, jotka vaikuttavat koko elimistöön. Näitä ovat vakavat allergiset reaktiot (kuten anafylaksia ja vaikea ihon tai limakalvojen turvotus, angioedeema), kuume, uupumuksen tunne, univaikeudet, kivut (kuten maha- ja rintakipu, nivel- tai lihaskipu ja kipu virtsatessa), päänsärky, vilustumisoireet ja turvotus.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Iho-ongelmat, kuten

- akne, huuliherpes, vyöruusu, ihon paksuuntuminen, hiustenlähtö, ihottuma, kutina.

Virtsatieongelmat, kuten

- munuaisvaivat tai tihentynyt virtsaamistarve.

Ruoansulatuskanavan ja suun ongelmat, kuten

- ikenien turpoaminen ja suuhaavat
- haiman, suoliston tai vatsan tulehdukset
- suolistovaivat mukaan lukien verenvuoto, maksavaivat
- ummetus, pahoinvointi, huono ruoansulatus, ruokahaluttomuus, ilmavaivat.

Hermosto-ongelmat, kuten

- huimaus, uneliaisuus tai puutuminen
- vapina, lihaskouristukset, kouristuskohtaukset
- levottomuus tai masentuneisuus, ajatushäiriöt tai mielialan muutokset.

Sydän- ja verenkierto-ongelmat, kuten

- verenpaineen muutokset, epätavalliset sydämenlyönnit, verisuonten laajeneminen.

Keuhko-ongelmat, kuten

- keuhkokuume, keuhkoputkentulehdus
- hengenahdistus, yskä, jonka syynä saattaa olla keuhkoputkenlaajentuma tai keuhkofibroosi (keuhkojen arpeutuminen). Jos sinulle kehittyy itsepintainen yskä tai hengenahdistusta, ota yhteyttä lääkäriin.
- nesteen kertyminen keuhkoihin tai rintaan
- nenän sivuontelon vaivat.

Muut haittavaikutukset, kuten

- painonlasku, kihti, korkea verensokeri, verenvuoto, mustelmat.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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. Myclausenin säilyttäminen

Pidä tämä lääke pois lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

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

Säilytä alle 30 °C lämpötilassa.

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 Myclausen sisältää

Vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili.

Yksi kapseli sisältää 250 mg mykofenolaattimofetiilia.

Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö:

Esihiyytelöity tärkkelys (maissi), kroskarmelloosinatrium Povidoni (K 30), magnesiumstearaatti

Kapselin kuoret:

Gelatiini, titaanidioksidi (E 171)

Myclausenin kuvaus ja pakkauskoot

Valkoiset, pitkulaiset kapselit

Myclausen 250 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana PVC-läpipainopakkauksissa, joissa on 10 kapselia. Jokainen pakkaus sisältää 100 tai 300 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa

Valmistaja

Passauer Pharma GmbH
Eiderstedter Weg 3
14129 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland/Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)3074460-12

Lietuva

Passauer Pharma GmbH,
Vokietija
Tel: +49(0)3074460-12

България

Passauer Pharma GmbH,
Германия
Тел: +49(0)3074460-12

Luxembourg/Luxemburg

Passauer Pharma GmbH
Allemagne/Deutschland
Tél/Tel: +49(0)30

Česká republika

Pharmagen CZ, s.r.o.
Česká republika
Tel: +420 721 137 749

Magyarország

Passauer Pharma GmbH,
Németország
Tel: +49(0)3074460-12

Danmark

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-12

Malta

Passauer Pharma GmbH,
Il-Ġermanja
Tel: +49(0)3074460-12

Deutschland

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-12

Nederland

Passauer Pharma GmbH,
Duitsland
Tel: +49(0)3074460-12

Eesti

Passauer Pharma GmbH,
Saksamaa
Tel: +49(0)3074460-12

Norge

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tlf: +49(0)3074460-12

Ελλάδα

YAS Pharma L.P.
Λεωφ. Κηφισίας 120 & Φλοίας 10
151 25 Μαρούσι,
Αθήνα - Ελλάδα
Τηλ: + 30 210-6194190

España

Passauer Pharma GmbH,
Alemania
Tel: +49(0)3074460-12

France

Passauer Pharma GmbH,
Allemagne
Tél: +49(0)3074460-12

Hrvatska

Passauer Pharma GmbH,
Njemačka
Tel: +49(0)3074460-12

Ireland

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-12

Ísland

Passauer Pharma GmbH,
Þýskaland
Sími: +49(0)3074460-12

Italia

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-12

Κύπρος

ISANGEN PHARMA CYPRUS LTD
Guricon House, Ηνωμένων Εθνών 48, 2ος &
3ος όροφος
6042, Λάρνακα, Κύπρος
Τηλ.: +357-24-638833

Latvija

Passauer Pharma GmbH,
Vācija
Tel: +49(0)3074460-12

Österreich

Passauer Pharma GmbH,
Deutschland
Tel: +49(0)3074460-12

Polska

Passauer Pharma GmbH,
Niemcy
Tel: +49(0)3074460-12

Portugal

Passauer Pharma GmbH,
Alemanha
Tel: +49(0)3074460-12

România

Passauer Pharma GmbH,
Germania
Tel: +49(0)3074460-12

Slovenija

Passauer Pharma GmbH,
Nemčija
Tel: +49(0)3074460-12

Slovenská republika

Passauer Pharma GmbH,
Nemecko
Tel: +49(0)3074460-12

Suomi/Finland

Passauer Pharma GmbH,
Saksa
Puh/Tel: +49(0)3074460-12

Sverige

Passauer Pharma GmbH,
Tyskland
Tel: +49(0)3074460-12

United Kingdom

Passauer Pharma GmbH,
Germany
Tel: +49(0)3074460-12

Tämä pakkausseloste on tarkastettu viimeksi {kuukausi/vuosi}

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

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

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

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea tarkasteli isien mykofenolaattimofetiili- tai mykofenolihappoaltistuksen jälkeisistä raskauksista saatavissa olleita kaikkia tietoja, mukaan lukien kaikkien prekliinisten tietojen tarkastelua ja mykofenolihapon siirtymistä siemennesteen välityksellä koskevia tietoja. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli tämän tarkastelun perusteella, että tiedoista ei korostu synnynnäisten epämuodostumien tai keskenmenojen lisääntymistä eikä minkäänlaista näitä koskevaa säännönmukaisuutta. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea näin ollen suositteli, että valmistetietoja muutetaan siten, että teratogeenisia vaikutuksia ja raskautta koskevat tiedot sekä miespotilaiden ehkäisyä koskevat suositukset päivitetään. Naisten ehkäisyä ja raskaustestejä koskeviin tietoihin on tehty lisämuutoksia vaatimusten selkeyttämiseksi.

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-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.