

**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 potilaille, 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  $600 \text{ mg/m}^2$  annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g). Myclausen kalvopäällysteisiä tabletteja tulee määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin  $1,5 \text{ m}^2$  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-vuotiailla 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  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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 potilaille, 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 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.

### *Pediatriset potilaat*

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

### 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

raskaudenehkäisymenetelmää (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 vaihtoehtoja 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 keston kuin käytettyyn lääkeaineeseen. Yleisohje ihosyöpärisikin vähentämiseksi on rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle suojaavan vaatepuksen ja korkean suojakertoimen omaavan aurinkosuoja-avon 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 infektioiden lukeutuu latenti viruksen reaktivaatio, kuten hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n reaktivaatio ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (neuropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan (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. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirus-taudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

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 pitkäkestoisia 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 luumuutimen vajaatoimintaan 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. takrolimuusiin, sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä lääkkeitä (esim. kolestyramiinia, antibiootteja) pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää Myclausenin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5). Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoitoa muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim. hylkimisreaktion riski, antibioottihoito, yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen lisääminen hoitoon tai käytön lopettaminen) on suuri.

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

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

### Erityispotilasryhmät

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

### Teratogeeniset vaikutukset

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyys 45–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyys 23–27 %). Siksi 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 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 vuorokauteen 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 mykofenolaattimofetiilia annettiin yhdessä magnesium- ja alumiinihydroksidien kanssa, oli altistuksen vähennys huomattavasti pienempi kuin kun mykofenolaattimofetiilia annosteltiin protonipumpun estäjien kanssa.

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

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

#### 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.

#### Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan.

Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiini A -hoito 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.

Antibiootit, jotka eliminoivat suolistosta beeta-glukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

#### Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo

Munuaisensiirtopotilailla on heti oraalisien 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 yhdistelmähoiton ajan sekä heti antibiootihoidon jälkeen.

#### Norfloksasiini ja metronidatsoli

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

#### Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

#### Glukuronidaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. isavukonatsoli, telmisartaani)

Mykofenolihapon glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä Myclausenin kanssa suositellaan varovaisuutta.

### Isavukonatsoli

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

### Telmisartaani:

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

### Gansikloviiri

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritettujen kerta-annostutkimusten 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.

### 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).

### 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.

### Mahdolliset interaktiot

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin  $AUC$ -arvoja

plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

## 4.6 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 pidättäminen. 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 raskaustestitulokseksi (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 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 pellucidumin* synnynnäinen puuttuminen
- hajushermon 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 miehepotilaan 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**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### *Turvallisuusprofiilin tiivistelmä*

Arviolta yhteensä 1 557 potilasta sai viiden kliinisen tutkimuksen aikana mykofenolaattimofetiilia akuutin hylkimisreaktion estämiseen. Näistä 991 potilasta oli mukana kolmessa munuaistutkimuksessa, 277 potilasta oli mukana yhdessä maksatutkimuksessa ja 289 potilasta oli mukana yhdessä sydäntutkimuksessa. Maksa- ja sydäntutkimuksissa sekä kahdessa munuaistutkimuksessa vertailuvalmiste oli atsatiopriini, kun taas yksi munuaistutkimus oli lumekontrolloitu. Kaikkien tutkimushaarojen potilaat saivat myös siklosporiinia ja kortikosteroideja. Myclausen-valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset ovat samantyyppisiä kuin kontrolloiduissa munuaisensiirtoa, sydämensiirtoa ja maksansiirtoa koskeneissa tutkimuksissa on havaittu.

Mykofenolaattimofetiilin, siklosporiinin ja kortikosteroidien samanaikaiseen käyttöön liittyviä yleisimpiä ja/tai vakavimpia haittavaikutuksia olivat ripuli, leukopenia, sepsis ja oksentelu. Myös tiettyjen infektioiden esiintyvyys näyttää lisääntyvän (ks. kohta 4.4).

### *Haittavaikutustaulukko*

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

**Taulukko 1. Yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen mykofenolaattimofetiilia saaneilla potilailla raportoiduista haittavaikutuksista**

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto n = 991</b>	<b>Maksansiirto n = 277</b>	<b>Sydämensiirto n = 289</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Infektiot</b>			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>			
Hyvänlaatuinen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosityöpä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>			
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluaplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Asidoosi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto n = 991</b>	<b>Maksansiirto n = 277</b>	<b>Sydämensiirto n = 289</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Hermosto</b>			
Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Sydän</b>			
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Verisuonisto</b>			
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ileus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen

<b>Haettavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto n = 991</b>	<b>Maksansiirto n = 277</b>	<b>Sydämensiirto n = 289</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Maksa ja sappi</b>			
Veren alkalisien fosfataasin nousu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>			
Akne	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihasteikkous	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>			
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>De novo</i> -puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

Huom.: III-faasin tutkimuksissa hoidettiin 991:tä potilasta (2 g / 3 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.

#### Valikoitujen haettavaikutusten kuvaus

##### 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). 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.

##### Infektiot

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteeri-, virus- ja sieninfektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektiota olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus,

endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, Herpes simplex- ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, joka havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiilia, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoencefalopatiaa (PML).

#### *Veri ja imukudos*

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

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

#### *Ruoansulatuselimistö*

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

#### *Yliherkkyys*

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu.

#### *Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat*

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

#### *Synnynnäiset häiriöt*

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

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

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

#### *Immuunijärjestelmä*

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

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat*

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

raportoitiin hyvin yleisesti.

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

#### *Erityiset potilasryhmät*

##### *Pediatriset potilaat*

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

##### *Vanhuksset*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

Mykofenolaattimofetiiliin 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, ATC-koodi: L04AA06

#### Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on tehokas, selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli inosiinimonofosfaattidehydrogenaasin estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiinukleotidisynteesin *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-määrittäisiin. 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 glukuronyylitransferaasin (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.

### Erytispotilasryhmät

#### Munuaisen vajaatoiminta

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 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 munuaissiirränäisen toiminta

Niillä potilailla, joilla munuaissiirränäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-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/m<sup>2</sup> 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.

#### Vanhuksset

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

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Vaikutusta tutkittiin 18 naisella, joilla ei ollut siirränäistä (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 seerumpitoisuuksiin. Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan (ks. myös kohta 4.5).

### **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<sup>-1</sup> 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<sup>-1</sup> vuorokausiannos aiheutti ensimmäisessä sukupolvessa epämuodostumia, mm. silmien ja alaleuan synnynnäistä puuttumista sekä vesipäätapauksia, vaikka emoon kohdistuvaa toksisuutta ei havaittu. Tällä annostuksella systeeminen altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä sydämensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg<sup>-1</sup> ja kaneilla 90 mg/kg<sup>-1</sup>. 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 Kesto aika**

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 potilaille, joille on suoritettu allogeeninen munuaisen-, sydämen- tai maksansiirto. Myclausenia tulee antaa yhdessä siklosporiinin ja kortikosteroidien kanssa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja jatkohoito toteuttaa elinsiirtoihin perehtyneen erikoislääkärin toimesta.

#### Annostus

#### Käyttö munuaisensiirron yhteydessä

##### *Aikuiset*

Hoito tulisi 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/m<sup>2</sup> suun kautta annettuna kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos enintään 2 g). Kapseleita tulee määrätä ainoastaan potilaille, joiden kehon pinta-ala on vähintään 1,25 m<sup>2</sup>. Potilaille, joiden kehon pinta-ala on 1,25 ja 1,5 m<sup>2</sup>, voidaan antaa mykofenolaattimofetiilikapseleita annoksella 750 mg kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 1,5 g). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on suurempi kuin 1,5 m<sup>2</sup>, mykofenolaattimofetiilikapseleita voidaan annostella 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-vuotiailla lapsilla on vain rajoitetusti tietoa. Riittämättömien tietojen perusteella ei voida tehdä annossuosituksia ja siksi käyttöä tälle ikäryhmälle ei suositella.

#### Käyttö sydämensiirron yhteydessä

##### *Aikuiset*

Hoitotulisi 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

##### Vanhuksset

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  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 hylkimisreaktion aikana

Mykofenoliappo (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.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Antotapa

Suun kautta.

##### *Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa.*

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

### 4.3 Vasta-aiheet

- 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 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 infektioiden lukeutuu latentti viruksen reaktivaatio, kuten hepatiitti B:n tai hepatiitti C:n reaktivaatio ja polyoomavirusten aiheuttamat infektiot (neuropatiaan yhdistetty BK-virus ja progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan (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. Mykofenolihapolla on sytostaattinen vaikutus B- ja T-lymfosyytteihin, joten koronavirustaudin (COVID-19-taudin) vaikeusaste voi lisääntyä, ja asianmukaisia kliinisiä toimia pitää harkita.

Hypogammaglobulinemiaa, johon on liittynyt toistuvia infektiota, on raportoitu esiintyneen potilailla, jotka saivat 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 keuhkoptukien laajentumasta on julkaistu raportteja. Mykofenolaattimofetiili-hoidon vaihtaminen toiseen immunosuppressiiviseen valmisteeseen johti joissakin tällaisissa tapauksissa hengitystieoireiden lievenemiseen. Keuhkoptukien 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 pitkäkestoisia 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 luuytimen vajaatoimintaan 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 (inosiini-monofosfaattidehydrogenaasi). 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 valmisteseen, jolla ei ole tällaista vaikutusta (esim. takrolimuusiin, sirolimuusiin, belataseptiin tai päinvastoin), pitää olla varovainen, sillä altistus mykofenolihapolle saattaa muuttua. Mykofenolihapon enterohepaattista kiertoa häiritseviä lääkkeitä (esim. kolestyramiinia, antibiootteja) pitää käyttää varoen, koska ne saattavat pienentää Myclausenin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen tehoa (ks. myös kohta 4.5). Mykofenolihapon terapeuttisen pitoisuuden tarkkailu saattaa olla aiheellista yhdistelmähoidon muutettaessa (esim. siirryttäessä siklosporiinista takrolimuusiin tai päinvastoin) tai haluttaessa varmistua immunosuppression riittävydestä silloin, kun potilaan immunologinen riski (esim. hylkimisreaktion riski, antibioottihoito, yhteisvaikutuksia aiheuttavan lääkkeen lisääminen hoitoon tai käytön lopettaminen) on suuri.

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

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

### Erityispotilasryhmät

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

### Teratogeeniset vaikutukset

Mykofenolaatti on ihmiselle erittäin teratogeeninen. Raskauden aikana tapahtuneen mykofenolaattimofetiilille altistumisen jälkeen on raportoitu keskenmenoja (esiintyvyys 45–49 %) ja synnynnäisiä epämuodostumia (arvioitu esiintyvyys 23–27 %). Siksi 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 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 vuorokauteen mykofenolaatin käytön lopettamisen jälkeen.

### Natriumpitoisuus

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

## **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 menettämismenetyksissä 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.

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

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

#### 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 kolestyramiiniä, koska se saattaa heikentää Myclausenin tehoa.

#### Siklosporiini A

Mykofenolaattimofetiili ei vaikuta siklosporiini A:n farmakokinetiikkaan.

Kuitenkin jos samanaikainen siklosporiini A -hoito 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.

Antibiootit, jotka eliminoivat suolistosta beetaglukuronidaasia tuottavia bakteereja (esim. aminoglykosidi, kefalosporiini, fluorokinoloni ja penisilliinien ryhmään kuuluvat antibiootit), saattavat häiritä mykofenolihapon fenolisen glukuronidin / mykofenolihapon enterohepaattista uudelleenkiertoa, mikä pienentää systeemistä altistusta mykofenolihapolle. Seuraavista antibiooteista on tietoja saatavissa:

#### Siprofloksasiini tai amoksisilliini ja klavulaanihappo

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

#### Norfloksasiini ja metronidatsoli

Merkittäviä yhteisvaikutuksia ei havaittu annettaessa terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti mykofenolaattimofetiilia ja norfloksasiinia tai metronidatsolia. Kuitenkin yksittäistä

mykofenolaattimofetiiliannosta seuraava norfloksasiinin ja metronidatsolin yhdistelmä vähensi mykofenolihapon pitoisuutta 30 %.

#### Trimetopriimi/sulfametoksatsoli

Mykofenolihapon biologisessa hyötyosuudessa ei ole havaittu muutoksia.

#### Glukuronidaatioon vaikuttavat lääkevalmisteet (esim. isavukonatsoli, telmisartaani)

Mykofenolihapon glukuronidaatioon vaikuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa altistusta mykofenolihapolle, joten näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä Myclausenin kanssa suositellaan varovaisuutta.

#### Isavukonatsoli

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

#### Telmisartaani:

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

#### Gansikloviiri

Oraalisen mykofenolaatin ja laskimonsisäisen gansikloviirin suositusannoksilla suoritetun 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 vaikuttanut kliinisesti oleellisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakodynamiikkaan eikä farmakokinetiikkaan (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.

#### 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).

#### 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.

#### Mahdollinen interaktio

Apinoilla probenesidin samanaikainen käyttö nosti mykofenolihapon glukuronidin AUC-arvoja plasmassa kolminkertaisiksi. Näin ollen myös muut munuaistiehyissä suodattuvat lääkeaineet saattavat kilpailla mykofenolihapon glukuronidin kanssa erittymisestä, minkä seurauksena tämän metaboliitin pitoisuus voi nousta plasmassa. On myös mahdollista, että mykofenolihapon glukuronidi nostaa toisen lääkeaineen pitoisuutta plasmassa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Raskautta on vältettävä mykofenolaatin käytön aikana. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on siksi käytettävä vähintään yhtä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.3.) ennen 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 raskaustestitulostulos.

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 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 tullessa raskaaksi.

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

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

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

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

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

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

### Hedelmällisyys

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

altistus oli noin puolet kliinisestä altistuksesta terapeuttisella suositusannostuksella 2 g päivässä munuaisensiirtopotilailla ja noin 0,3-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä sydämensiirtopotilailla. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen ei havaittu seuraavissa sukupolvissa eikä emoilla.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### *Turvallisuusprofiilin tiivistelmä*

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

##### *Haittavaikutustaulukko*

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

**Taulukko 1. Haittavaikutukset**

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Infektiot</b>			
Bakteeri-infektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Sieni-infektiot	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Alkueläininfektiot	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Virusinfektiot	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polypit)</b>			
Hyvänlaatuisen ihokasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Lymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Kasvain	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihosityöpä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>			
Anemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Punasoluaplasia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luuytimen vajaatoiminta	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Ekkymoosit	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Leukosytoosi	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Leukopenia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pansytopenia	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Pseudolymfooma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Trombosytopenia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>			
Asidoosi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkolesterolemia	Hyvin yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperkalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hyperlipidemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Hypokalsemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hypokalemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypomagnesemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypofosfatemia	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Hyperurikemia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Kihti	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>			
Sekavuustila	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Masennus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Unettomuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen	Yleinen	Hyvin yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Epänormaali ajattelu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Hermosto</b>			
Heitehuimaus	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypertonia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Tuntoharha	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Uneliaisuus	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Vapina	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kouristus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Makuhäiriö	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
<b>Sydän</b>			
Takykardia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Verisuonisto</b>			
Hypertensio	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hypotensio	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Lymfoseele	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Laskimotukos	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Vasodilataatio	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			
Keuhkoputkien laajentuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Yskä	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Nesteen kertyminen keuhkopussiin	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keuhkofibroosi	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>			
Vatsan pingotus	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Koliitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen

<b>Haittavaikutus (MedDRA) Elinjärjestelmä</b>	<b>Munuaisensiirto</b>	<b>Maksansiirto</b>	<b>Sydämensiirto</b>
	Esiintyvyys	Esiintyvyys	Esiintyvyys
Ruoansulatushäiriö	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ruokatorvitulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Röyhtäily	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
Ilmavaivat	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Gastriitti	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Gastrointestinaalinen verenvuoto	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Mahahaava	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ienhyperplasia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ileus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Suun haavauma	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Suutulehdus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Immuunijärjestelmä</b>			
Yliherkkyys	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Hypogammaglobulinemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>			
Veren alkalisen fosfataasin nousu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Veren laktaattidehydrogenaasin nousu	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
Maksaentsyymien nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Hepatiitti	Yleinen	Hyvin yleinen	Melko harvinainen
Hyperbilirubinemia	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Keltaisuus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>			
Akne	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Alopesia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ihottuma	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ihon hypertrofia	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			
Nivelkipu	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
Lihasteikkous	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			
Veren kreatiniinin nousu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Veren urean nousu	Melko harvinainen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Verivirtsaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	Yleinen
Munuaisten vajaatoiminta	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			
Voimattomuus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vilunväristykset	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Ödeema	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Tyrä	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Huonovointisuus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kipu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<i>De novo</i> -puriinisynteesin estäjiin liittyvä akuutti tulehdusoireyhtymä	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*

*Maligniteetit*

Lymfoomien ja muiden maligniteettien (etenkin iholla) kehittymisriski on kohonnut potilailla, jotka käyttävät mykofenolaattimofetiilia immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana. Mykofenolaattimofetiili-yhdistelmähoido ei tässä suhteessa poikkea muista immunosuppressiivisista yhdistelmähoidoista (ks. kohta 4.4). 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.

#### *Infektiot*

Kaikilla immunosuppressiivisia lääkkeitä saaneilla potilailla on lisääntynyt bakteeri-, virus- ja sieninfektioiden (joista osa voi johtaa potilaan kuolemaan) riski, myös opportunististen taudinaiheuttajien ja piilevien virusinfektioiden reaktivaation riski. Riski nousee kokonaisimmunosuppressiivisen altistuksen kasvaessa (ks. kohta 4.4). Vakavimpia infektiota olivat sepsis, peritoniitti, aivokalvotulehdus, endokardiitti, tuberkuloosi ja epätyypillinen mykobakteeri-infektio. Yleisimmät opportunisti-infektiot kontrolloiduissa, vähintään vuoden kestävässä kliinisissä lääketutkimuksissa munuaisen-, sydämen- tai maksansiirtopotilailla, jotka saivat mykofenolaattimofetiilia (2 tai 3 g päivässä) muun immunosuppressiivisen yhdistelmähoidon osana, olivat mukokutaaninen hiivasieni, Herpes simplex- ja sytomegaloviruksen aiheuttama viremia tai syndrooma, joka havaittiin 13,5 %:lla potilaista. Immunosuppressiivisia lääkkeitä, myös mykofenolaattimofetiilia, käyttäneillä potilailla on raportoitu BK-virukseen liittyvää nefropatiaa sekä JC-virukseen liittyvää progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML).

#### *Veri ja imukudos*

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

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

#### *Ruoansulatuselimistö*

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

#### *Yliherkkyys*

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien angioneuroottinen ödeema ja anafylaktinen reaktio on raportoitu.

#### *Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat*

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

#### *Synnynnäiset häiriöt*

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

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

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

### Immuunijärjestelmä

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

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

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

### Erityiset potilasryhmät

#### Pediatriset potilaat

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

#### 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 (kudosinvasiivinen sytomegalovirusinfektio mukaan lukien) sekä mahdollisesti ruoansulatuskanavan haavaumia ja keuhkopöhöä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 kehittyi 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, ATC-koodi: L04AA06

#### Vaikutusmekanismi

Mykofenolaattimofetiili on mykofenolihapon 2-morfolinoetyyliesteri. Mykofenolihappo on selektiivinen, ei-kilpaileva ja reversiibeli IMPDH:n estäjä ja tämän vuoksi se estää guanosiinukleotidisynteesin *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. Mykofenolihappo estää IMPDH:ta ja siitä aiheutuvaa lymfosyyttien puutosta, mutta se vaikuttaa myös solujen tarkastuspisteisiin, jotka vastaavat lymfosyyttien metabolisesta ohjelmoinnista. Ihmisen CD4+ T soluja käyttämällä on osoitettu, että mykofenolihappo siirtää lymfosyyteissä transkriptioitoiminnot proliferatiivisesta tilasta metabolian kannalta oleellisiin kataboliaprosesseihin ja eloonjääntiin. Tästä aiheutuu T-soluille anerginen tila, jossa solut eivät enää vastaa niiden spesifiseen antigeeniin.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Suun kautta annetun annoksen jälkeen mykofenolaattimofetiili imeytyy nopeasti ja tehokkaasti. Mykofenolaattimofetiili muuttuu 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.

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

#### Biotransformaatio

Mykofenolihappo metaboloituu pääasiallisesti glukuronyylitransferaasin (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 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.

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

## Erityispotilasryhmät

### Munuaisen vajaatoiminta

Mykofenolihapon keskimääräinen AUC oli plasmassa 28–75 % korkeampi vakavasta, kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä (glomerulusfiltraatio < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 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 munuaissiirränäisen toiminta

Niillä potilailla, joilla munuaissiirränäisen toiminta siirtoleikkauksen jälkeen alkaa viiveellä, olivat mykofenolihapon keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-arvot verrattavissa tilanteisiin, joissa toiminnan viivästyminen ei esiinny. Mykofenolihapon glukuronidin keskimääräiset AUC<sub>0-12</sub>-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 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/m<sup>2</sup> 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.

#### Vanhuksset

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

#### Suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita käyttävät potilaat

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 (0,05–0,20 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. Mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto ei vaikuta suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan kliinisesti oleellisesti (ks. myös kohta 4.5).

### **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<sub>max</sub>) munuaisensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna suositellulla 2 g:n terapeuttisella päivittäisellä annostuksella ja 1,3–2-kertaiseen systeemiseen altistukseen (AUC tai C<sub>max</sub>) sydämensiirtopotilaiden altistukseen verrattuna terapeuttisella suositusannostuksella 3 g päivässä.

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

Rotilla ja kaneilla suoritetuissa teratogeenisuustutkimuksissa mykofenolaattimofetiilin todettiin kulkeutuvan sikiöön ja aiheuttavan epämuodostumia, kun vuorokausiannos rotilla oli 6 mg/kg<sup>-1</sup> ja kaneilla 90 mg/kg<sup>-1</sup>. 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

Esihyytelöity tärkkelys (maissi)

Kroskarmelloosinatrium

Povidoni (K 30)

Magnesiumstearaatti

#### Kapselin kuoret

Gelatiini

Titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen

### **6.3 Kestoaika**

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)**

**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 altistumisesta 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

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**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

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**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 PISTEKIRJOITUKSELLA**

Myclausen 250 mg

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

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

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

PC: {numero} [tuotekoodi]  
SN: {numero} [sarjanumero]  
NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**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 potilaalle

### 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**

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 lääkärinä 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 tulemistä 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 aloitat Myclausen-hoidon

- jos olet yli 65-vuotias, sillä sinulla saattaa olla lisääntynyt haittavaikutusten, kuten tiettyjen virusinfektioiden, maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, kehittymisen riski nuorempiin potilaisiin verrattuna
- jos 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 oman tai kumppanisi Myclausen-hoidon aikana.
- jos sinulla on perinnöllinen entsyymipuutos, kuten Lesch-Nyhanin tai Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Jos jokin yllämainituista asioista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin aloitat Myclausen-hoidon.

### **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.

### **Lapset**

Älä anna tätä lääkettä alle 2-vuotiaille lapsille. Annossuosituksia tälle ikäryhmälle ei voida tehdä, koska tietoa lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla riittävästi.

### **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)
- fosfaatinsojat (käytetään kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa vähentämään vereen imeytyvän fosfaatin määrää)
- antibiootit (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
- isavukonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- telmisartaani (käytetään korkean verenpaineen hoitoon).

### **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.

### **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**

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 ja vaihtoehtoisista hoidoista lääkärin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo sinulle raskauteen liittyvistä riskeistä ja muista elinsiirteen hylkimisenestoon käytettävistä 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 lääkäriille. 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-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on uneliaisuutta, tunnottomuutta tai sekavuutta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on kohentunut.

### **Myclausen sisältää natriumia**

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

## **3. Miten Myclausenia otetaan**

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

### **Kuinka paljon otetaan**

Määrä riippuu siirräntästyypistä. Alla esitetään tavallisimmat annokset. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitet immunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää siirteen hyljintää..

### **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 m<sup>2</sup>). Suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> 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 sekä infektion merkkejä.

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 tämäntyypisistä 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), päänsärky, vilustumisoireet ja turvotus.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

#### **Iho-ongelmat, kuten**

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

#### **Virtsatieongelmat, kuten**

- verta virtsassa.

#### **Ruoansulatuskanavan ja suun ongelmat, kuten**

- ikenien turpoaminen ja suuhaavat
- haiman, suoliston tai vatsan tulehdukset
- ruoansulatuselimistön häiriöt mukaan lukien verenvuoto
- maksan toimintahäiriö
- ripuli, 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, tavanomaista nopeammat 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.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

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

### **Mitä Myclausen sisältää**

Vaikuttava aine on mykofenolaattimofetiili.

Yksi tabletti sisältää 500 mg mykofenolaattimofetiilia.

Muut aineet ovat:

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

Tabletinpäällyste:

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

### **Myclausenin kuvaus ja pakkauskoot**

Valkoiset, pyöreät, kalvopäällysteiset tabletit.

Myclausen 500 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavana PVC-läpipainopakkauksissa, 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)3074460-11

#### **Lietuva**

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

#### **България**

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Passauer Pharma GmbH,

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

#### **Česká republika**

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

#### **Magyarország**

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

#### **Danmark**

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

#### **Malta**

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

#### **Deutschland**

Aristo Pharma GmbH,

Deutschland

Tel: +49 3071094-4200

#### **Nederland**

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland

Tel: +49(0)3074460-11

#### **Eesti**

Passauer Pharma GmbH,

Saksamaa

Tel: +49(0)3074460-11

#### **Norge**

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

**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)3074460-11

**France**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne  
Tél: +49(0)3074460-11

**Hrvatska**

Passauer Pharma GmbH,  
Njemačka  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ireland**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ísland**

Passauer Pharma GmbH,  
Ísland  
Sími: +49(0)3074460-11

**Italia**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-11

**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)3074460-11

**Österreich**

Passauer Pharma GmbH,  
Deutschland  
Tel: +49(0)3074460-11

**Polska**

Passauer Pharma GmbH,  
Niemcy  
Tel: +49(0)3074460-11

**Portugal**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemanha  
Tel: +49(0)3074460-11

**România**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-11

**Slovenija**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemčija  
Tel: +49(0)3074460-11

**Slovenská republika**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemecko  
Tel: +49(0)3074460-11

**Suomi/Finland**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksa  
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

**Sverige**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tel: +49(0)3074460-11

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-11

**Tämä pakkausseloste on tarkastettu viimeksi {kuukausi/vuosi}**

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

## **Pakkausseloste: Tietoja potilaalle**

### **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**

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 lääkärinä 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 tulemistä 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 aloitat Myclausen-hoidon

- jos olet yli 65-vuotias, sillä sinulla saattaa olla lisääntynyt haittavaikutusten, kuten tiettyjen virusinfektioiden, maha-suolikanavan verenvuotojen ja keuhkoedeeman, kehittymisen riski nuorempiin potilaisiin verrattuna
- jos 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 oman tai kumppanisi Myclausen-hoidon aikana.
- jos sinulla on perinnöllinen entsyymipuutos, kuten Lesch-Nyhanin tai Kelley-Seegmillerin oireyhtymä.

Jos jokin yllämainituista asioista koskee sinua (tai et ole varma), keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin aloitat Myclausen-hoidon.

### **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
- aurinkosuojaavoidetta, jossa on korkea suojakerroin.

### **Lapset**

Älä anna tätä lääkettä alle 2-vuotiaille lapsille. Annossuosituksia tälle ikäryhmälle ei voida tehdä, koska tietoa lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta ei ole saatavilla riittävästi.

### **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)
- fosfaatinsojat (käytetään kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa vähentämään vereen imeytyvän fosfaatin määrää)
- antibiootit (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon)
- isavukonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- telmisartaani (käytetään korkean verenpaineen hoitoon).

### **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.

### **Myclausen-hoitoa saavien naisten ehkäisy**

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

ehkäisy menetelmää:

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

Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten soveltuvasta ehkäisy menetelmästä. Tämä riippuu henkilökohtaisesta tilanteestasi. Mieluiten on käytettävä kahta ehkäisy menetelmää, 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**

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 ja vaihtoehtoisista hoidoista lääkärin kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

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

Jos tulet raskaaksi mykofenolaattihoidon aikana, sinun on ilmoitettava siitä heti lääkäriille. 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-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää työkaluja tai koneita. Jos sinulla on uneliaisuutta, tunnottomuutta tai sekavuutta, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa. Älä aja autoa äläkä käytä työkaluja tai koneita ennen kuin vointisi on kohentunut.

### **Myclausen sisältää natriumia**

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

### **3. Miten Myclausenia otetaan**

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

#### **Kuinka paljon otetaan**

Määrä riippuu siirräntästyypistä. Alla esitetään tavallisimmat annokset. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin tarvitet immunivastetta vähentävää lääkettä, joka estää siirteen hyljintää..

#### **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 m<sup>2</sup>). Suositusannos on 600 mg/m<sup>2</sup> 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 haljonneita 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 sekä infektion merkkejä.

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), päänsärky, vilustumisoireet ja turvotus.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

#### **Iho-ongelmat, kuten**

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

#### **Virtsatieongelmat, kuten**

- verta virtsassa.

#### **Ruoansulatuskanavan ja suun ongelmat, kuten**

- ikenien turpoaminen ja suuhaavat
- haiman, suoliston tai vatsan tulehdukset
- ruoansulatuselimistön häiriöt mukaan lukien verenvuoto
- maksan toimintahäiriö
- ripuli, 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, tavanomaista nopeammat 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 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 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 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)3074460-11

#### **Lietuva**

Passauer Pharma GmbH,

Vokietija

Tel: +49(0)3074460-11

#### **България**

Passauer Pharma GmbH,

Германия

Тел: +49(0)3074460-11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Passauer Pharma GmbH

Allemagne/Deutschland

Tél/Tel: +49(0)3074460-11

#### **Česká republika**

Pharmagen CZ, s.r.o.

Česká republika

Tel: +420 721 137 749

#### **Magyarország**

Passauer Pharma GmbH,

Németország

Tel: +49(0)3074460-11

#### **Danmark**

Passauer Pharma GmbH,

Tyskland

Tlf: +49(0)3074460-11

#### **Malta**

Passauer Pharma GmbH,

Il-Ġermanja

Tel: +49(0)3074460-11

#### **Deutschland**

Aristo Pharma GmbH,

Deutschland

Tel: +49 3071094-4200

#### **Nederland**

Passauer Pharma GmbH,

Duitsland

Tel: +49(0)3074460-11

**Eesti**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksamaa  
Tel: +49(0)3074460-11

**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)3074460-11

**France**

Passauer Pharma GmbH,  
Allemagne  
Tél: +49(0)3074460-11

**Hrvatska**

Passauer Pharma GmbH,  
Njemačka  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ireland**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-11

**Ísland**

Passauer Pharma GmbH,  
Ísland  
Sími: +49(0)3074460-11

**Italia**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-11

**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)3074460-11

**Norge**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tlf: +49(0)3074460-11

**Österreich**

Passauer Pharma GmbH,  
Deutschland  
Tel: +49(0)3074460-11

**Polska**

Passauer Pharma GmbH,  
Niemcy  
Tel: +49(0)3074460-11

**Portugal**

Passauer Pharma GmbH,  
Alemanha  
Tel: +49(0)3074460-11

**România**

Passauer Pharma GmbH,  
Germania  
Tel: +49(0)3074460-11

**Slovenija**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemčija  
Tel: +49(0)3074460-11

**Slovenská republika**

Passauer Pharma GmbH,  
Nemecko  
Tel: +49(0)3074460-11

**Suomi/Finland**

Passauer Pharma GmbH,  
Saksa  
Puh/Tel: +49(0)3074460-11

**Sverige**

Passauer Pharma GmbH,  
Tyskland  
Tel: +49(0)3074460-11

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Passauer Pharma GmbH,  
Germany  
Tel: +49(0)3074460-11

**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**

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

### **Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

Läketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo covid-19-infektion vaikea-asteisesta taudinkulusta kirjallisuudesta saatavissa olevien tietojen ja todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että syy-yhteys mykofenolaattimofetiilin ja mykofenolihapon sekä covid-19-infektion vaikea-asteisen taudinkulun välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen. Läketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että keskitetyssä menettelyssä ja kansallisessa menettelyssä hyväksytyjen mykofenolaattimofetiilia ja mykofenolihappoa sisältävien lääkevalmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

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

### **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

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

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.