

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Axympa, 180 mg gastroresistentsed tabletid

Axympa, 360 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Axympa, 180 mg gastroresistentsed tabletid:

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 180 mg mükofenoolhapet (mükofenolaatnaatriumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 13,9 mg (0,61 mmol) naatriumi.

Axympa, 360 mg gastroresistentsed tabletid:

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 360 mg mükofenoolhapet (mükofenolaatnaatriumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 27,9 mg (1,21 mmol) naatriumi.

INN. *Acidum mycophenolicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

180 mg:

Laimiroheline, ümmargune, kaksikkumer, kaldservadega, enterokattega tablett, mille ühel küljel on musta tindiga märgistus „M1“ ja teine külg on sile.

Tableti läbimõõt on $10,80 \pm 0,2$ mm.

360 mg:

Virsikuvärvi, piklik, kaksikkumer, enterokattega tablett, mille ühel küljel on musta tindiga märgistus „M2“ ja teine külg on sile.

Tableti pikkus on $17,50 \pm 0,2$ mm ja laius on $10,35 \pm 0,2$ mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine täiskasvanud patsientidel allogeense neerutrantsplantaatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Axympa'ga peab alustama ja läbi viima organtrantsplantaatsiooni alal kogunud erialaspetsialist.

Annustamine

Soovitav annus on 720 mg kaks korda ööpäevas (ööpäevane annus 1440 mg). Mükofenoolhappe (MPA) sisalduse suhtes vastab see mükofenolaatnaatriumi annus 1 g mükofenolaatmofetiilile, manustatuna kaks korda ööpäevas (ööpäevane annus 2 g).

Lisateave mükofenolaatnaatriumi ja mükofenolaatmofetiili vastavate terapeutiliste annuste kohta vt lõigud 4.4 ja 5.2.

De novo patsientidel tuleb ravi Axympa'ga alustada 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist.

Lapsed

Axympa efektiivsuse ja ohutuse kohta lastel ja noorukitel ei ole piisavalt andmeid. Neerusiirdamise läbiteinud laste kohta on olemas piiratud farmakokineetilised andmed (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Soovitav annus eakatele patsientidele on 720 mg kaks korda ööpäevas.

Neerukahjustus

Patsientidel, kellel neerutrantsplantaadi funktsioon operatsiooni järgselt hilineb, ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustusega patsiente (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 25 ml/min/1,73 m²) tuleb hoolikalt jälgida ning Axympa ööpäevane annus ei tohi ületada 1440 mg.

Maksakahjustusega patsiendid

Raske maksakahjustusega neerutrantsplantaadipatsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal

Neerutrantsplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi mükofenoolhappe (MPA) farmakokineetikas; Axympa annuse muutmine või ravi katkestamine ei ole vajalik.

Manustamisviis

Suukaudne manustamine.

Axympa't võib manustada koos toiduga või ilma. Patsiendid võivad valida ükskõik kumma võimaluse, kuid peavad sellest edaspidi kinni pidama (vt lõik 5.2).

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid.

Axympa tablette ei tohi purustada. See on vajalik enterokatte terviklikkuse säilitamiseks.

Kui Axympa tablettide purustamine on vajalik, siis tuleb vältida pulbri sissehingamist või kokkupuutumist naha või limaskestadega. Kokkupuutumise korral peske põhjalikult seebi ja veega; loputage silmi puhta veega. See on vajalik mükofenolaadi teratogeense toime tõttu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

- Mükofenoolhapet ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta väga efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).
- Ravi mükofenoolhappega ei tohi alustada rasestumisvõimelistel naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).
- Mükofenoolhapet ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).
- Mükofenoolhapet ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erinevate immunosupressiivsete ravimitega (sh Axympa) kombinatsioonravi saavatel haigetel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvajatesse, eelkõige nahavähki (vt lõik 4.8). See risk on seotud eeskätt immunosupressiooni raskuse ja kestusega, mitte konkreetse preparaadi kasutamisega. Nahavähi riski vähendamiseks tuleb hoiduda päikesevalguse ja UV-kiirguse eest, kanda kaitsvaid riideid ja kasutada kõrge kaitsefaktoriga päikesekreeme.

Axympa-ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooni, ootamatu verevalumi, veritsuse või teiste luuüdi supressioonile viitavate nähtude tekkimisel tuleb otsekohe informeerida arsti.

Immunosupressiivsete ravimitega (sh Axympa) ravitavatel patsientidel on suurem risk haigestuda oportunistlikesse infektsioonidesse (bakteriaalsed, seen-, viirus- ja protozoainfektsioonid), surmaga lõppevatesse infektsioonidesse ja sepsisesse (vt lõik 4.8). Oportunistlike infektsioonide hulka kuulub ka BK viirusega seotud nefropaatia ja JC viirusega seotud progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). Need infektsioonid on tihti seotud tugeva üldise immunosupressiooniga ja võivad viia raskete või surmavate seisunditeni, millega arstid peaksid arvestama selliste immunosupressiivsete patsientide, kellel esineb neerufunktsiooni halvenemine või neuroloogilised sümptomid, diferentsiaaldiagnostikas.

Patsientidel, kes said mükofenolaatnaatriumi kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, on teatatud korduvate infektsioonidega seotud hüpogammaglobulineemia juhtudest. Mõnel neist juhtudest normaliseerusid IgG tasemed seerumis pärast üleminekut MPA (mükofenoolhappe) derivaatidelt alternatiivsele immunosupressandile. Mükofenolaatnaatriumi saavatel patsientidel, kellel tekivad korduvad infektsioonid, tuleb määrata seerumis immunoglobuliinide sisaldus. Püsiva, kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia korral tuleb kaaluda vastavaid kliinilisi meetmeid, võttes arvesse võimalikku tsütostaatilist toimet, mida mükofenoolhape omab B- ja T-lümfotsüütidele.

Patsientidel, kes said mükofenolaatnaatriumi kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, on teatatud bronhiektiaside juhtudest. Mõnel neist juhtudest paranesid respiratoorsed sümptomid pärast üleminekut MPA derivaatidelt alternatiivsele immunosupressandile. Bronhiektiaside risk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või tuleneda ravimi vahetust toimest kopsudele. Samuti on üksikjuhtudel teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest (vt lõik 4.8). Patsiente, kellel arenevad püsivad kopsusümptomid, nagu köha ja düspnoe, on soovitatav uurida olemasolevale interstitsiaalsele kopsuhaigusele viitavate tunnuste suhtes.

Erütroblastopeenia juhtumeid on kirjeldatud patsientidel, kes on saanud ravi MPA derivaatidega (sisaldab mükofenolaatmofetiili ja mükofenolaatnaatriumi) kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. MPA derivaatide indutseeritud erütroblastopeenia tekkemehhanism on teadmata. Erütroblastopeenia võib laheneda annuse vähendamise või ravi katkestamisega. Muudatusi Axympa-ravis võib transplantatsioonipatsientidel teha ainult vastava järelevalve all, et vähendada äratõukereaktsiooni riski (vt lõik 4.8).

Axympa'ga ravitavaid haigeid tuleb jälgida vere häirete suhtes (nt neutropeenia või aneemia – vt lõik 4.8), mis võib olla tingitud MPA toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. Axympa't võtvatel haigetel tuleb esimese ravikuu vältel teha täisvere analüüsi igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi esimese raviaasta vältel üks kord kuus. Vere häirete tekkides (nt neutropeenia neutrofiilide üldarvuga $< 1,5 \times 10^3$ /mikroliitris või aneemia) võib osutada vajalikuks Axympa-ravi katkestamine või lõpetamine.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal MPA-ga võib vaktsineerimiste efektiivsus olla vähenenud ning hoiduda tuleb nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamisest (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib olla kasu. Arst peab gripivaktsiini kasutamisel järgima kehtivaid kohalikke immuniseerimisjuhiseid.

Kuna MPA derivaate on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega, tuleb seedetrakti ägedate raskete haiguste korral Axympa't kasutada ettevaatusega.

Axympa't ei soovitata manustada koos asatiopriiniga, kuna nende ravimite samaaegset kasutamist ei ole uuritud.

Erinevate farmakokineetiliste omaduste tõttu ei tohi mükofenolaatnaatriumit ja mükofenolaatmofetiili valimatult vastastikku vahetada või teineteisega asendada.

Axympa't on manustatud kombinatsioonis kortikosteroidide ja tsüklosporiiniga.

Induktsioonravi (anti-T-lümfotsütaarne globuliin või basiliksimab) samaaegse kasutamise kogemus on piiratud. Axympa efektiivsust ja ohutust koos teiste immunosupressiivsete ravimitega (nt takroliimus) ei ole uuritud.

Axympa manustamisel koos ravimitega, mis mõjutavad enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin või aktiveeritud süsi), võib väheneda MPA süsteemne ekspositsioon (subterapeutilise tasemeni) ja seeläbi ravimi efektiivsus.

Axympa on inosiinmonofosfaat-dehüdrogenaasi (IMPDH) inhibiitor. Seega tuleks Axympa kasutamist vältida harvaesineva hüpoksantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi (HGPRT) päriliku defitsiidi, nt Leschi–Nyhani ja Kelley–Seegmilleri sündroomi korral.

Ravi mükofenoolhappega ei tohi alustada enne, kui rasedustest on andnud negatiivse vastuse. Enne mükofenoolhappe ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist peab kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.6).

Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast rasedusaegset kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on mükofenoolhappe raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelisi naispatsiente peab teavitama riskidest ja enne mükofenoolhappega ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi lõpetamist peab järgima lõigus 4.6 antud soovitusi (nt rasestumisvastased meetodid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaati kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, efektiivse kontratseptsiooni kasutamise vajadusest ning võimaliku rasestumise korral vajadusest kohe nõu pidada oma arstiga.

Rasestumise vältimine (vt lõik 4.6)

Kuna mükofenolaatmofetiili kasutamisel raseduse ajal näitavad kliinilised andmed suurt riski aborti ja kaasasündinud väärarengute tekkeks, tuleb ravi ajal rakendada meetmeid raseduse vältimiseks. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne mükofenoolhappega ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui rasestumise vältimiseks kasutatakse täielikku vahekorrast hoidumist. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitusel meeslele vt lõik 4.6.

Teabematerjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid rõhutavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse osas, annavad soovitusi kontratseptsiooni kohta enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide teostamise vajaduse kohta. Rasestumisvõimelistele naistele ja vajadusel meespatsientidele peab arst andma patsiendile mõeldud teabe materjalid teratogeense riski ja rasestumise vältimise meetmete kohta.

Täiendavad ettevaatusabinõud

Patsiendid ei tohi verd loovutada ravi ajal või vähemalt 6 nädala jooksul pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva jooksul pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.

Üks Axympa 180 mg gastroresistentne tablett sisaldab 0,61 mmol (13,9 mg) naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Üks Axympa 360 mg gastroresistentne tablett sisaldab 1,21 mmol (27,9 mg) naatriumi. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

MPA ja teiste ravimite vahel on kirjeldatud järgmisi koostoimeid:

Atsükloviir ja gantsükloviir

Axympa't koos atsükloviiri või gantsükloviiriga kasutavatel patsientidel ei ole müelosupressiooni võimalikku teket uuritud. Atsükloviiri/gantsükloviiri ja Axympa samaaegsel kasutamisel on oodata mükofenoolhappe glükuroniidi (MPAG) ja atsükloviiri/gantsükloviiri sisalduse suurenemist, mis võib tekkida konkureeriva tubulaarsekretsiooni tagajärjel.

Piisava neerufunktsiooniga patsientidel ei oma MPAG farmakokineetika muutused tõenäoliselt kliinilist tähtsust. Neerukahjustuse korral on võimalik MPAG ja atsükloviiri/gantsükloviiri plasmakontsentratsiooni suurenemine; tuleb kinni pidada atsükloviiri/gantsükloviiri annustamissoovitustest ning patsiente hoolega jälgida.

Gastroprotektiivsed ained

Magneesiumi ja alumiiniumi sisaldavad antatsiidid:

Magneesiumi-alumiiniumi sisaldavate antatsiidide ühekordse annuse manustamisel koos Axympa'ga on MPA AUC ja C_{max} vähenenud vastavalt ligikaudu 37% ja 25% võrra. Magneesiumi-alumiiniumi sisaldavaid antatsiide võib aeg-ajalt esineva düspepsia raviks kasutada vahelduvalt. Samas ei soovitata magneesiumi-alumiiniumi sisaldavate antatsiidide pikaajalist igapäevast manustamist koos Axympa'ga, kuna mükofenoolhappe eksoptsioon ja efektiivsus võivad väheneda.

Prootonpumba inhibiitorid

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud muutusi MPA farmakokineetikas Axympa ja samaaegselt 40 mg pantoprasooli manustamisel 2 korda ööpäevas nelja päeva jooksul. Puuduvad andmed teiste prootonpumba inhibiitorite suurte annuste manustamise kohta.

Suukaudsed kontratseptiivid

MMF'i ja suukaudsete kontratseptiividega läbi viidud koostoime uuringutes koostoimeid ei ilmnenud. Võttes arvesse MPA metabolismi, ei tohiks Axympa ja suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel koostoimeid esineda.

Kolestüramiin ja sapphappeid siduvad ravimid

Ettevaatlik peab olema sapphappeid siduvate ravimite või ravimeetodite (nt sapphapete sekvestrandid või suukaudne aktiveeritud süsi) samaaegsel kasutamisel, kuna see võib põhjustada MPA eksoptsiooni ja seeläbi Axympa efektiivsuse vähenemist.

Tsüklosporiin

Stabiilses seisundis neerutrantsplantaadiga patsientidel ei mõjutanud Axympa manustamine püsikontsentratsiooni faasis tsüklosporiini farmakokineetikat. Mükofenolaatmofetiiliga koosmanustamisel põhjustab tsüklosporiin teadaolevalt MPA eksoptsiooni vähenemist. Samaaegsel manustamisel koos Axympa'ga võib tsüklosporiini toime väheneda ka MPA kontsentratsioon (ligikaudu 20%, saadud mükofenolaatmofetiili andmete põhjal), kuid selle languse täpne ulatus on teadmata, kuna vastavat koostoimet ei ole uuritud. Ent Axympa ja tsüklosporiiniga läbi viidud

efektiivsusuuringute põhjal ei muuda see koostoime Axympa soovitatud annustamist. Tsüklosporiinravi katkestamise või lõpetamise korral tuleb uuesti hinnata Axympa annust, sõltuvalt immunosupressiivsest raviskeemist.

Takroliimus

Kaltsineuriini ristuuringus stabiilses seisundis neerutrantsplantaadiga patsientidel mõõdeti farmakokineetikat püsikontsentratsiooni faasis nii takroliimuse kui Neoral'i ravi korral. Takrolimuse-ravi korral oli keskmine MPA AUC 19% kõrgem (90% CI: -3; +47) ja keskmine MPAG AUC ligikaudu 30% madalam (90% CI: 16; 42) võrreldes Neoral'i raviga. Lisaks sellele suurenesid MPA AUC intraindividuaalsed erinevused pärast Neoral-ravilt takroliimusele üleminekut kahekordselt. Arstid peavad arvestama sellise MPA AUC suurenemise ja variaabelsusega ning Axympa annuse kohandamisel tuleb lähtuda konkreetsest kliinilisest situatsioonist. Kui plaanitakse ühelt kaltsineuriini inhibiitorilt teisele üleminekut, peab see toimuma hoolika kliinilise järelevalve all.

Nõrgestatud elusvaktsiinid

Langenud immuunvastusega patsientidele ei tohi elusvaktsiine manustada. Antikehade vastusreaktsioon teistele vaktsiinidele võib olla nõrgem.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Mükofenolaadi kasutamise ajal tuleb rasedusest hoiduda. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne Axympa'ga ravi alustamist, ravi ajal ja kuus nädalat pärast ravi lõpetamist, välja arvatud juhul, kui valitud rasestumisvastaseks meetodiks on abstinents. Eelistatav on kahe täiendava rasestumisvastase meetodi samaaegne kasutamine.

Rasedus

Mükofenoolhape on raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Ravi mükofenoolhappega ei tohi alustada enne, kui rasedustest on andnud negatiivse vastuse, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal.

Viljastumisvõimelisi naispatsiente peab ravi alustamisel teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne mükofenoolhappega ravi alustamist peab rasestumisvõimelistel naistel olema kaks negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustesti, mille tundlikkus on vähemalt 25 mIU/ml, et välistada embrüo tahtmatu kokkupuude mükofenolaadiga. Teine rasedustest on soovitatav teha 8...10 päeva pärast esimest. Kui enne ravi alustamist ei ole olnud võimalik teha 8-10 päevase vahega kahte rasedustesti (nt siirdematerjali ootamatu kättesaadavaks muutumise tõttu surnud patsiendilt), tuleb esimene rasedustest teha vahetult enne ravi alustamist ja teine test sellest 8-10 päeva hiljem. Rasedusteste tuleb korrata vastavalt kliinilisele vajadusele (nt kui rasestumisvastase meetodi kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsiente tuleb teavitada raseduse kahtluse korral kohe konsulteerima raviarstiga.

Mükofenoolhape on inimesele tugev teratogeen, millega kokkupuutumisel raseduse ajal suureneb risk spontaansete abortide ja kaasasündinud väärarengute tekkeks.

- Spontaanseid aborte on kirjeldatud 45...49%-l mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud rasedatest võrreldes kirjeldatud esinemissagedusega vahemikus 12...33% soliidorgani transplantaadiga patsientidel, keda on ravitud teiste immunospressantidega peale mükofenolaatmofetiili.
- Kirjanduse andmetel esines raseduse ajal mükofenolaatmofetiiliga kokku puutunud naiste lastel väärarenguid 23...27%-l elussündidest (võrreldes 2...3%-ga elussündidest üldpopulatsioonis ja ligikaudu 4...5%-ga elussündidest soliidorgani transplantaadi retsipientidel, keda raviti teiste immunospressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal mükofenolaatmofetiil koos teiste immuunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud väärarenguid, kaasa arvatud hulgiväärarenguid. Kõige sagedamini on kirjeldatud järgmisi väärarenguid:

- kõrva väärarengud (nt väliskõrva arenguhäired või puudumine), väliskuulmekäigu atreesia (keskkõrv);
- näopiirkonna väärarengud, näiteks huulelõhe, suulaelõhe, mikrognaatia ja hüpertelorism;
- silma väärarengud (nt koloboom);
- kaasasündinud südamehaigus, näiteks kodade ja vatsakeste vaheseina defektid;
- sõrmede väärarengud (nt polüdaktüülia, sündaktüülia);
- trahhea ja söögitoru väärarengud (nt söögitoru atreesia);
- närvisüsteemi väärarengud, nt *spina bifida*;
- neerude väärarengud.

Lisaks on saadud üksikuid teateid järgmistest väärarengutest:

- mikroftalmia;
- kaasasündinud koroidpleksuse tsüst;
- *septum pellucidum*'i agenees;
- haistmisnärvi agenees.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

MPA eritub lakteerivate rottide piima. Ei ole teada, kas Axympa eritub inimese rinnapiima. Kuna MPA võib rinnapiimatoidul imikutel põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, on Axympa rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Spetsiifilisi inimuuringuid Axympa mõjust fertiilsusele pole läbi viidud. Isaste ja emaste rottide fertiilsuse uuringus ei täheldatud mõju annustes, mis olid vastavalt kuni 40 mg/kg ja 20 mg/kg (vt lõik 5.3).

Mehed

Piiratud kliinilised andmed ei ole näidanud väärarengute ega raseduse katkemise suurenenud ohtu pärast isa kokkupuudet mükofenolaatmofetiiliga.

MPA on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MPA-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulatsioonid näitavad, et MPA maksimaalne kogus, mis võib potentsiaalselt naisele üle kanduda, on sedavõrd väike, et selle toime on ebatõenäoline. Loomkatetes on mükofenolaat olnud genotoksiline kontsentratsioonides, mis ületavad vaid vähesel määral inimese terapeutilisi ekspositsiooni väärtusi, seega ei saa täielikult välistada genotoksilise toime riski seemnerakkudele. Seetõttu on soovitatav rakendada järgmisi ettevaatusabinõusid: seksuaalselt aktiivsetel meespatsientidel või nende naissoost partneritel on soovitatav kasutada usaldusväärset kontratseptsiooni kogu meespatsiendi ravi vältel ja vähemalt 90 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Toimemehhanismi, farmakodünaamiliste omaduste ja kirjeldatud kõrvaltoimete põhjal ei ole see toime tõenäoline.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute jooksul on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Pahaloomulised kasvaja

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh MPA) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvujate, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Lümfoproliferatiivne haigus või lümfoom tekkis kahel *de novo* (0,9%) ja kahel säilitusravi saanud patsiendil (1,3%), kes said Axympa't kuni 1 aasta jooksul. Nahakartsinoomid (mittemelanoomid) tekkisid 0,9% *de novo* ja 1,8% säilitusravi saanud patsientidest, kes said Axympa't kuni 1 aasta jooksul; muud tüüpi pahaloomulisi kasvujaid esines 0,5% *de novo* ja 0,6% säilitusravi saanud patsientidest.

Oportunistlikud infektsioonid

Oportunistlike infektsioonide risk on suurenenud kõigil transplantaadiga patsientidel; risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus Axympa't manustati *de novo* neerutransplantaadiga patsientidele kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti ühe aasta vältel pärast neerutransplantatsiooni, olid kõige sagedasemateks oportunistlikeks infektsioonideks tsütomegaloviirus (CMV), kandidiaas ja *Herpes simplex*. CMV-infektsiooni (seroloogiliselt, vireemia või haigus) kirjeldati 21,6% *de novo* ja 1,9% säilitusravi saavatest neerutransplantaadiga patsientidest.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel võib üldiselt esineda suurem risk immunosupressioonist tingitud kõrvaltoimete tekkeks.

Muud kõrvaltoimed

Allpool on tabelis 1 esitatud Axympa raviga võimalikult või arvatavasti seotud kõrvaltoimed, mida kirjeldati kontrollitud kliinilistes uuringutes neerutransplantaadiga patsientidel Axympa manustamisel koos tsüklosporiini mikroemulsiooni ja kortikosteroididega annuses 1440 mg üks kord ööpäevas 12 kuu jooksul. Tabel on koostatud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele.

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt järgmistele kategooriatele:

Väga sage	($\geq 1/10$)
Sage	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv	($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv	($< 1/10\ 000$)

Tabel 1

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage:	Viiruslikud, bakteriaalsed ja seeninfektsioonid
Sage:	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, pneumoonia
Aeg-ajalt:	Haavainfektsioon, sepsis*, osteomüeliit*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvujad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Aeg-ajalt:	Naha papilloom*, basaarakuline kartsinoom*, Kaposi sarkoom*, lümfoproliferatiivne häire, lamerakk-kartsinoom*
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Väga sage:	Leukopeenia
Sage:	Aneemia, trombotsütopeenia
Aeg-ajalt:	Lümfopeenia*, neutropeenia*, lümfadenopaatia*
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Aeg-ajalt:	Isutus, hüperlipideemia, diabeet*, hüperkolesteroleemia*, hüpofosfateemia
Psühhiaatrilised häired	
Aeg-ajalt:	Veidrad unenäod*, pettekujutlused*, unetus*
Närvisüsteemi häired	
Sage:	Peavalu
Aeg-ajalt:	Tremor
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt:	Konjunktiviit*, hägune nägemine*

Südame häired	
Aeg-ajalt:	Tahhükardia, ventrikulaarne ekstrasüstoolia
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt:	Lümfotseele*
Respiatoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage:	Köha
Aeg-ajalt:	Kopsukongestioon*, vilisev hingamine*, kopsuturse*
Seedetrakti häired	
Väga sage:	Kõhulahtisus
Sage:	Kõhupuhitus, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, flatulents, gastriit, iiveldus, oksendamine
Aeg-ajalt:	Kõhu hellus, seedetrakti verejooks, rõhitised, halitoos*, iileus*, huulte haavandumine*, ösofagiit*, subiileus*, keele värvuse muutus*, suukuivus*, gastroösofageaalne reflukshaigus*, igemete hüperplaasia*, pankreatiit, parotiidjuha ummistus*, peptiline haavand*, peritoniit*
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	Alopeetsia
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt:	Artriit*, seljavalu*, lihaskrambid
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	Vere kreatiniini sisalduse suurenemine
Aeg-ajalt:	Hematuuria*, neeru tubulaarne nekroos*, ureeteri striktuur
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	Impotentsus*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage:	Kurnatus, pürektsia
Aeg-ajalt:	Gripilaadne haigestumine, jalgade turse*, valu, külmavärinad*, janu*, nõrkus*
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
Aeg-ajalt:	Kontusioon*

* teatati üksikjuhul ainult ühel patsiendil (372-st).

Märkus: Neerutransplantaadiga patsiente raviti 1440 mg Axympa'ga ööpäevas kuni ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimete profiil oli sarnane *de novo* ja säilitusravi saavatel neerutransplantaadiga patsientidel, kuigi säilitusravi saavatel patsientidel olid esinemissagedused üldjuhul madalamad.

Turuletulekujärgselt on teatatud kõrvaltoimena nahalööbe esinemisest.

Respiatoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Patsientidel, kes said mükofenolaatnaatriumi kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, on üksikjuhtudel teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest. Bronhiektasiast on teatatud ka kombineeritud ravi korral teiste immunosupressantidega.

Immuunsüsteemi häired

Patsientidel, kes said mükofenolaatnaatriumi kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, on teatatud hüpogammaglobulineemiast.

Järgnevaid täiendavaid kõrvaltoimeid omistatakse MPA derivaatidele kui sellele ravimrühmale iseloomulikke:

Seedetrakti häired

Koliit, CMV gastriit, soolte perforatsioon, maohaavandid, kaksteistsõrmikuhaavandid.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Tõsised, eluohtlikud infektsioonid, sh meningiit, infektsioosne endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Immunosupressantidega (sh Axympa) ravitud patsientidel on kirjeldatud BK viirusega seotud nefropaatia ja JC viirusega seotud progressiivse multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid (vt lõik 4.4).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Neutropeenia, pantsütopeenia.

Erütroblastopeenia juhte on kirjeldatud patsientidel, kes on saanud ravi MPA derivaatidega (vt lõik 4.4).

Üksikjuhtudel on MPA derivaatidega ravitud patsientidel täheldatud abnormaalset neutrofiilide morfoloogiat, kaasa arvatud omandatud Pelger-Huet'i anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsiooni häirumisega, vaid võivad tähendada vasakule nihet neutrofiilide küpsemises. Axympa-ravi saavatel jt immunosupresseeritud patsientidel võib seda ekslikult tõlgendada kui infektsiooni tunnust.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

Eeskätt raseduse esimesel trimestril mükofenolaatmofetiili kasutanud patsientidel on kirjeldatud spontaanseid aborte, vt lõik 4.6.

Kaasasündinud häired

Turuletulekujärgselt on mükofenolaatmofetiili koos teiste immunosupressantidega kasutanud patsientide lastel täheldatud kaasasündinud vääringuid, vt lõik 4.6.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

On teatatud Axympa ettekavatsetud või juhuslikust üleannustamisest, kuigi kõikidel patsientidel ei tekkinud ravimiga seotud kõrvaltoimeid.

Üleannustamise juhtumite korral, kui kõrvaltoimed tekkisid, jäid need ravimrühma ohutusprofiili piiridesse (peamiselt vere düskraasiad, sepsis) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Kuigi dialüüsi võib kasutada inaktiivse metaboliidi MPAG eemaldamiseks, ei ole sel teel võimalik eemaldada aktiivse MPA kliiniliselt olulisi koguseid. See on suuresti tingitud MPA väga ulatuslikust seondumisest plasmavalkudega (97%). Sapphapete sekvestrandid (nt kolestüramiin) võivad vähendada MPA süsteemset ekspositsiooni, mõjutades MPA enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA06.

MPA on inosiinmonofosfaat-dehüdrogenaasi (IMPDH) tugevatoimeline ja selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib ta guanosiinnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada asendusradasid, on MPA tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud lümfotsüüdid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub mükofenolaatnaatrium ulatuslikult. Enterokatte tõttu saabub MPA maksimaalne kontsentratsioon (T_{max}) ligikaudu 1,5...2 tunni jooksul. Kõigist hommikustest farmakokineetilistest profiilidest ilmnest T_{max} pikenemist ligikaudu 10%, mõnikord isegi mitmeid tunde, kuid sellel puudus mõju 24 tunni/ööpäevasele MPA ekspositsioonile.

Stabiilses seisundis neerutrapiantaadiga patsientidel, kes said tsüklosporiinil baseeruvat immunosupressiivset ravi, oli MPA imendumine seedetraktist 93% ja absoluutne biosaadavus 72%. Axympa farmakokineetika on annusega proportsionaalne ja lineaarne uuritud annusevahemikus 180...2160 mg.

Võrreldes tühja kõhuga manustamisega, puudus Axympa ühekordse 720 mg annuse manustamisel koos rasvarikka einega (rasva 55 g, 1000 kalorit) mõju MPA süsteemsele ekspositsioonile (AUC), mis on kõige tähtsam efektiivsusega seotud farmakokineetiline parameeter. Samas täheldati MPA maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) vähenemist 33% võrra. Lisaks pikenesid T_{lag} ja T_{max} keskmiselt 3...5 tundi, mitmetel patsientidel oli T_{max} üle 15 tunni. Toidu mõjul võib Axympa imendumine ulatuda ühest manustamisintervallist teiseni. Ent seda toimet ei hinnatud kliiniliselt oluliseks.

Jaotumine

MPA jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis on 50 liitrit. Nii mükofenoolhape kui mükofenoolhappe glükuronid (MPAG) seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega (vastavalt 97% ja 82%). Vaba MPA kontsentratsioon võib suureneda valkudega seonduvate ravimite (ureemia, maksapuudulikkuse, hüpoalbumineemia, ulatuslikult valkudega seonduvate ravimite samaaegse kasutamise puhul). Sellega kaasneb suurenenud risk MPA-ga seotud kõrvaltoimete tekkeks.

Eliminatsioon

MPA poolväärtusaeg on ligikaudu 12 tundi ja kliirens 8,6 l/t.

Metabolism

MPA metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi kaudu MPA fenoolglükuronidiks (mükofenoolhappe glükuronid, MPAG). MPAG on MPA põhimetaboliit, millel ei ole bioloogilist aktiivsust. Stabiilses seisundis neerutrapiantaadiga patsientidel, kes saavad tsüklosporiinil baseeruvat immunosupressiivset ravi, muudetakse esmase maksapassaaži käigus MPAG-ks ligikaudu 28% Axympa suu kaudu manustatud annusest. MPAG poolväärtusaeg on pikem kui MPA-l (ligikaudu 16 tundi) ja kliirens 0,45 l/t.

Eritumine

Kuigi MPA-d leidub uriinis ebaolulises koguses (< 1,0%), elimineerub enamik MPA-st uriiniga MPAG kujul. Sappi eritunud MPAG dekonjugeeritakse soole mikrofloora poolt. Selle käigus tekkinud MPA võib seejärel tagasi imenduda. Ligikaudu 6...8 tundi pärast Axympa manustamist mõõdetakse teist MPA kontsentratsiooni maksimumi, mis on vastavuses dekonjugeeritud MPA tagasiimendumisega. MPA ühenditele on iseloomulik minimaalse plasmakontsentratsiooni suured erinevused. Ligikaudu 2% Axympa'ga ravitud patsientidest on täheldatud kõrgeid hommikusi minimaalse plasmakontsentratsiooni väärtusi ($C_0 > 10$ mikrogrammi/ml). Siiski näitavad uuringud, et AUC väärtused püsikontsentratsiooni faasis (0...12h), mis näitab üldist ekspositsiooni, on väiksemate erinevustega kui C_{trough} väärtused.

Farmakokineetika neerutrapiantaadiga patsientidel, kes saavad tsüklosporiinil baseeruvat immunosupressiivset ravi

Tabelis 2 on toodud Axympa manustamise järgsed MPA keskmised farmakokineetilised näitajad. Varajases siirdamisjärgses perioodis on MPA keskmised AUC ja C_{max} ligikaudu poole madalamad kui kuus kuud pärast siirdamist.

Tabel 2. MPA keskmised (SD) farmakokineetilised näitajad pärast Axympa suukaudset manustamist tsüklosporiinil baseeruvat immunosupressiivset ravi saavatel neerutrantsplantaadiga patsientidel

Täiskasvanud, pikaajaline korduv annustamine 720 mg kaks korda ööpäevas (Uuring ERLB 301) n = 48	Annus	T_{max}[*] (h)	C_{max} (µg/ml)	AUC 0...12 (µg x h/ml)
14 päeva pärast siirdamist	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 kuud pärast siirdamist	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 kuud pärast siirdamist	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Täiskasvanud, pikaajaline korduv annustamine 720 mg kaks korda ööpäevas 18 kuud pärast siirdamist (Uuring ERLB 302) n = 18	Annus	T_{max}[*] (h)	C_{max} (µg/ml)	AUC 0...12 (µg x h/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Lapsed 450 mg/m ² üksikannus (Uuring ERL 0106) n = 16	Annus	T_{max}[*] (h)	C_{max} (µg/ml)	AUC 0...∞ (µg x h/ml)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* keskmised väärtused

Neerukahjustus

MPA farmakokineetika ei muutunud vahemikus normaalsest neerufunktsioonist selle puudumiseni. Erinevalt sellest suureneb MPAG ekspositsioon neerufunktsiooni languse korral; anuuria puhul on see ligikaudu 8 korda suurem. Hemodialüüs ei mõjutanud MPA ega MPAG kliirensit. Neerupuudulikkuse korral võib vaba MPA kontsentratsioon samuti oluliselt suurened. See võib olla tingitud MPA vähenenud seonduvusest plasmavalkudega vere kõrge ureasisalduse korral.

Maksakahjustus

Alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel ei mõjutanud maksaparenhüümi kahjustus oluliselt MPA glükuronisatsiooni maksas. Maksahaiguse mõju sellele protsessile sõltub konkreetsest haigusest. Valdavalt biliaarse kahjustusega maksahaigusel (nt primaarne biliaarne tsirroos) võib olla erinev mõju.

Lapsed

Axympa kasutamise kohta lastel ja noorukitel on vähe andmeid. Ülaltoodud tabelis 2 on esitatud MPA keskmised (SD) farmakokineetilised näitajad, mis on saadud tsüklosporiinil baseerual immunosupressiivset ravi saavatel stabiilses seisundis neerutrantsplantaadiga lastelt (vanuses 5...16 aastat). MPA keskmine AUC oli annuse 450 mg/m² puhul sarnane nagu pärast Axympa 720 mg manustamist täiskasvanutele. MPA keskmine kliirens oli ligikaudu 6,7 l/t/m².

Sugu

Axympa farmakokineetika osas ei ole kliiniliselt olulisi soolisi erinevusi leitud.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole ravimi farmakokineetikat uuritud. Vanus ei mõjuta MPA ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottide ja hiirtega teostatud korduvtoksilisuse uuringutes mükofenolaatnaatriumiga olid peamisteks sihtorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Närilistel avaldus mükofenoolhappe annust piirav toksilisus aplastilises regeneratiivses aneemias. Müelogrammide hindamine näitas märkimisväärset erütroidsete rakkude hulga langust (polükromaatilised erütroblastid ja normoblastid) ning annusest sõltuvat põrna suurenemist ja ekstramedullaarse vereloome suurenemist. Need toimed ilmnedid

süsteemse ekspositsiooni väärtuste juures, mis on võrdsed või väiksemad kliiniliselt efektiivsest ekspositsioonist neerutrapiantaadiga patsientidel Axympa soovitatud annuse 1,44 g ööpäevas kasutamisel.

Koertel ilmnesid seedetrakti häired süsteemse ekspositsiooni väärtuste juures, mis on võrdsed või väiksemad kliiniliselt efektiivsest ekspositsioonist soovitatud annuste kasutamisel.

Mükofenolaatnaatriumi mittekliinilise toksilisuse profiil on sarnane inimestel kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimetega, mis annavad patsientide populatsiooni kohta suurema tähtsusega ohutusandmeid (vt lõik 4.8).

Kolm genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring, mikronukleuse test V79 hiina hamstri rakkudel ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenoolhappe võimalikule kromosoomanomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamilise toimemehhanismi, st nukleotiidide sünteesi pärssimisega tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja hiirtel ei olnud mükofenolaatnaatrium tumorigeenne. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurima annuse kasutamisel saavutati ligikaudu 0,6...5 korda suuremad süsteemse ekspositsiooni (AUC või C_{max}) väärtused kui neerutrapiantaadiga patsientidele soovitatud annuse (1,44 g ööpäevas) manustamisel.

Mükofenoolhappe (naatriumsoolana) ei mõjutanud isaste ega emaste rottide viljakust kuni annusteni, mille puhul ilmnis üldine toksiline ja embrüotoksiline toime.

Rottidega teostatud mükofenoolhappe (naatriumsoolana) teratoloogilises uuringus täheldati annuse 1 mg/kg kasutamisel järglastel väärarengute teket (sh anoftalmia, eksentsefaalia ja nabasong). Selle annuse puhul on süsteemne ekspositsioon 0,05 korda suurem kliiniliselt efektiivsest ekspositsioonist Axympa annuse 1,44 g ööpäevas kasutamisel (vt lõik 4.6).

Pre- ja postnataalses uuringus rottidega põhjustas mükofenoolhappe (naatriumsoolana), suurimas annuses 3 mg/kg kohta, arengupeetust (anormaalne pupillaarrefleks emastel ja eesnaha eraldumine isastel loomadel) ja väärarenguid.

In vitro 3T3 NRU fototoksilisuse uuringus näitas mükofenoolhappe (naatriumsoolana) fototoksilist potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Kroskarmelloosnaatrium (E468)

Povidoon K30 (E1201)

Talk (E553b)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

180 mg: metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), talk (E553b), titaandioksiid (E171), trietüültsitraat (E1505), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), naatriumvesinikkarbonaat (E500), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin alumiiniumlakk (E132), naatriumlaurüülsulfaat (E487).

360 mg: metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), talk (E553b), titaandioksiid (E171), trietüültsitraat (E1505), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), naatriumvesinikkarbonaat (E500), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), naatriumlaurüülsulfaat (E487).

Trükitint

shellaki glasuur, osaliselt esteriseeritud (E904), must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on alumiiniun-alumiinium blisterpakendites. Igas blistris on 10 tabletti, igas karbis on 20 (ainult 180 mg), 50, 100, 120 või 250 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Axympa tablette ei tohi purustada. See on vajalik, et säilitada enterokatte terviklikkus (vt lõik 4.2).

Mükofenoolhape on teratogeense toimega (vt lõik 4.6). Kui Axympa tablettide purustamine on vajalik, siis vältida pulbri sissehingamist või kokkupuutumist naha või limaskestadega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

180 mg: 821813

360 mg: 821913

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.09.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2018