

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myfenax 250 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Kapsli keha on karamellivärvi, läbipaistmatu, millele on piki telge trükitud musta tindiga „250“. Kapsli kaas on helesinist värvi, läbipaistmatu, millele on piki telge trükitud musta tindiga „M“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru, südame või maksa transplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogenud erialaspetsialist.

Annustamine

Kasutamine neerutransplantatsiooni korral

Täiskasvanud

Ravi peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitav annus neerutransplantatsiooni patsientidele on 1 g manustatuna kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 2 g).

Lapsed vanuses 2...18 aastat

Mükofenolaatmofetiili soovitatav annus on 600 mg/m² manustatuna suukaudselt kaks korda ööpäevas (maksimaalselt kuni 2 g ööpäevas). Kapsleid tohib määrata ainult neile patsientidele, kelle kehapindala on vähemalt 1,25 m². 1,25...1,5 m² kehapindalaga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid määrata annuses 750 mg kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 1,5 g). Suurema kui 1,5 m² kehapindalaga patsientidele võib mükofenolaatmofetiili kapsleid määrata annuses 1 g kaks korda päevas (ööpäevane koguanus 2 g). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanusegrupis mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu võib vajalikuks osutuda ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

Alla 2-aastased lapsed

Alla 2-aastaste laste kohta on ohutus- ja efektiivsusandmeid vähe. Andmed ei ole küllaldased annustamissoovituste andmiseks, mistõttu ravimi kasutamine selles vanusegrupis ei ole soovitatav.

Kasutamine südame-transplantatsiooni korral

Täiskasvanud

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südame-transplantaadiga patsientidele on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

Lapsed

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta südame-transplantaadiga lastel.

Kasutamine maksatransplantatsiooni korral

Täiskasvanud

Esimesel 4 päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada mükofenolaatmofetiili intravenooset (i.v.) ravimvormi. Myfenax'i suukaudse raviga alustatakse nii kiiresti pärast intravenooset ravi kui võimalik (kui patsient talub). Soovitatav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsientidele on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

Lapsed

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta maksatransplantaadiga lastel.

Kasutamine patsientide erirühmades

Eakad

Soovitatav annus neerutransplantaadipatsientidel on 1 g kaks korda ööpäevas ning 1,5 g kaks korda ööpäevas on sobiv südame- või maksatransplantatsiooni korral eakatel patsientidel.

Neerukahjustus

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutransplantaadipatsientidel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) ei tohi pärast vahetut transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutransplantaadi funktsioon operatsiooni järgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- või maksatransplantaadiga patsientide kohta.

Raske maksakahjustus

Neeru siirdamisel raske parenhümatooosse maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südame-transplantaadiga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümatooosne maksahaigus.

Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutransplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi mükofenoolhappe farmakokineetikas; Myfenax'i annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südame-transplantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole Myfenax'i annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

Lapsed

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, ei tohi kapsleid avada ega purustada, et vältida Myfenax'i kapslis oleva pulbri sissehingamist või selle otsest kokkupuudet naha

või limaskestadega. Nahale või silma sattumisel pesta nahka korralikult seebi ja veega, silmi loputada puhta veega.

4.3 Vastunäidustused

Myfenax'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes. Myfenax'i kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8)

Myfenax'i ei tohi kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Ravi Myfenax'iga ei tohi alustada fertiilses eas naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).

Myfenax'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).

Myfenax'i ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite, sh Myfenax'i kombinatsioonravi saavatel patsientidel 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 ultraviolett-(UV) kiirguse eest, kandes kaitsvat riietust ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

Infektsioonid

Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguanuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulgu olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnede nimetatud juhtude puhul viis mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme normaliseerumiseni. Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektiaside tekkest. Mõnedel nimetatud juhtudel viis mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorsete sümptomite paranemiseni. Bronhiektiaside tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese

toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

Veri ja immuunsüsteem

Myfenax'iga ravitavaid patsiente tuleb jälgida neutropeenia suhtes. Neutropeenia teke võib olla tingitud Myfenax'i toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või nende põhjuste koosmõjust. Myfenax'iga ravitavatel patsientidel tuleb esimese ravikuu jooksul teostada täisvere analüüse igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta jooksul. Neutropeenia tekkides (neutrofiilide üldarv $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) võib osutada vajalikuks Myfenax'i ärajätmine.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda Myfenax'i annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. Ravi Myfenax'iga tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

Myfenax'iga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal Myfenax'iga võib vaksineerimiste efektiivsus olla vähenenud ja elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiini võib kasu olla. Ravimi väljakirjutajad peavad juhendama kohalikust gripivastase vaksineerimise juhendist.

Seedetrakt

Mükofenolaatmofetiili on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. Myfenax'i tuleb seedetrakti ägedate raskete haiguste korral kasutada ettevaatusega.

Myfenax on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi (IMPDH) inhibiitor. Seetõttu tuleb Myfenax'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksütsantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi (HGPRT) päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosupressante, nt tsüklosporiini, ilma selle mõjuta ravimitele, nt takroliimus, siroliimus, belatasept, või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatlikult, sest need võivad põhjustada mükofenolaatmofetiili plasmataseme ja efektiivsuse vähendamist (vt ka lõik 4.5). MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosupressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

Mükofenolaatmofetiili ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski-kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on Myfenax raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi mükofenolaadiga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased vahendid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaati kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

Rasestumisvastased vahendid (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 rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne Myfenax'iga 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, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitusel meestele vt lõik 4.6.

Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, rasestumisvastaste vahendite alaseid soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad fertiilses eas naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

Täiendavad ettevaatusabinõud

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

Abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuronidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri

kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid, nt valatsikloviir konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, põhjustades mõlema aine kontsentratsiooni tõusu plasmas.

Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

Mükofenolaatmofetiili manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust mükofenolaatmofetiil'i koos PPI-dega ja ilma PPI-deta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine mükofenolaatmofetiil'i manustamisel koos magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui mükofenolaatmofetiil'i manustamisel koos PPI-dega.

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat. Ent kui samaaegne CsA-ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra mükofenolaatmofetiili ja CsA-ga ravi saavatel neerutrantsplantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatasepti ja mükofenolaatmofetiili sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosupressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mis kõrvaldavad β -glükuronidaasi tootvaid baktereid soolestikus (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFA enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Olemas on teave järgmiste antibiootikumide kohta.

Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime nõrgenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole Myfenax'i annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui mükofenolaatmofetiili manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimel väheneb MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast mükofenolaatmofetiili ühekordse annuse manustamist.

Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ($AUC_{0-\infty}$) suurenemist 35% võrra.

Telmisartaan

Telmisartaani ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferatsioon-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronüültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel mükofenolaatmofetiiliga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostimete kliinilisi tagajärgi.

Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili farmakokineetika (vt lõik 4.2), on nende ainete (ravimid, mis konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni mehhanismidele) koosmanustamisel oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu. MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning mükofenolaatmofetiili annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleks Myfenax'i ja gantsikloviiri või selle eelravimite (nt valgantsikloviir) koosmanustamisel silmas pidada gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Mükofenolaatmofetiil ei mõjutanud samaaegsel manustamisel kliiniliselt oluliselt määral suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakodünaamikat ja farmakokineetikat (vt ka lõik 5.2).

Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes mükofenolaatmofetiili ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon (AUC_{0-12h}) 18...70%. Soovitatakse jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt Myfenax'i annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

Sevelameer

Mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH C_{max} ja AUC vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse Myfenax'i manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed mükofenolaatmofetiili kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati mükofenolaatmofetiili ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt mükofenolaatmofetiili aktiivse metaboliidi MFH AUC ja C_{max} väärtusi. Kuid maksatransplantaadiga patsientidel suurenes takroliimuse AUC ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati mükofenolaatmofetiili korduvaid (1,5 g kaks korda ööpäevas manustatuna hommikul ja õhtul) annuseid. Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga mükofenolaatmofetiil takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Seega võivad need ravimid, mis erituvad neeru tubulaarsekretsiooni teel, konkureerida mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemise.

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 Myfenax'iga 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

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

Fertiilses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne Myfenax'iga ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, 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 rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel 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 immunosupressantidega 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 immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

Turuletulekujärgselt on raseduse ajal mükofenolaati koos teiste immunosupressantidega 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;
- haistmisnärvide agenees.

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

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. Myfenax on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, sest on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

Mehed

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

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulatsioonid näitavad, et MFH 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 pärast ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktsiooniuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrotsefaalia) emasloomade toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnenud toimet fertiilsusele ega reproduktiivsuse näitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mükofenolaatmofetiil mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mükofenolaatmofetiil võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamine (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati mükofenolaatmofetiili manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid ka teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: 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 $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvud (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonია	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Südame häired			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatatsioon	Sage	Sage	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Bronhieктаasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired			
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Hüpagamma-globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasenõrkus	Sage	Sage	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvaja

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh mükofenolaatmofetiili) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südame-transplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvajate esinemissageduses. Maksatransplantaadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta jooksul, kuid vähem kui 3 aastat.

Infektsioonid

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus mükofenolaatmofetiili (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta jooksul pärast neeru-, südame- ja maksatransplantaatsiooni, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidiaas, tsütomegaloviirus (CMV)-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav mükofenolaatmofetiili kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja luuüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (*pure red cell aplasia*, PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelgeri-Hueti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe”, mida võidakse immunosupresseeritud patsientidel (nagumükofenolaatmofetiili saajad) ekslikult tõlgendada infektsiooninähuna.

Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistes uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematomeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamise. Mükofenolaatmofetiiliga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnenud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

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

Kaasasündinud häired

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

Respiatoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhiektasiate tekkest.

Immuunsüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpopogammaglobulineemia tekkest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihase-skeleti valu, näiteks müalgia ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kliinilisse uuringusse oli kaasatud 92 pediaatrilist patsienti (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suu kaudselt 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Kõrvaltoimete tüüp ja

esinemissagedus lastel sarnanes üldiselt täiskasvanutel tekkinud kõrvaltoimetele, kellele manustati mükofenolaatmofetiili 1 g kaks korda ööpäevas. Pediaatrilistel patsientidel, eriti alla 6-aastastel lastel esines siiski sagedamini järgmiseid raviga seotud kõrvaltoimeid: kõhulahtisust, sepsist, leukopeeniat, aneemiat ja infektsioone.

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad Myfenax'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Paljude nende juhtude korral ei täheldatud kõrvaltoimete ilmumist. Üleannustamise korral ilmnunud kõrvaltoimed on vastanud ravimi teadaolevale ohutusprofiilile.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäärast pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb Myfenax'i manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH ja MFHG ei eritu kliiniliselt olulisel määral hemodialüüsil. Sapphapete sekvestrandid nagu kolestüramiin võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06.

Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetüülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosiinnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on lümfotsüüdid MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud. Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult presüsteemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda

äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutrantsplantaatsiooni järgselt võib öelda, et mükofenolaatmofetiili immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili biosaadavus keskmiselt 94%, võrreldes selle veenisisesega manustamisega. Söömine ei mõjutanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerutrantsplantaadiga patsientidele annuses 1,5 g kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH C_{max} ravimi koos söögiga tarvitamisel 40% võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) manustamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega.

Varases trantsplantaatsioonijärgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatrantsplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise trantsplantaatsioonijärgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Trantsplantaatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südameatrantsplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid seletavad, miks täheldatakse mükofenolaatmofetiili manustamisel koos tsüklosporiiniga ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5)

ning miks esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 isikut) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või isikutega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raske neerupuudulikkusega isikutel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kerge neerupuudulikkusega isikutel või tervete grupis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalsest eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raske kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksatransplantaadiga raske kroonilise neerupuudulikkusega patsientide kohta puuduvad.

Neerutransplantaadi hilinevad funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH AUC_{0-12h} sarnane patsientidel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel transplantaadi funktsiooni hilinemist ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinevad transplantaadi funktsiooniga patsientide grupis MFHG AUC_{0-12h} keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suurenda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. Myfenax'i annust ei ole vaja kohandada.

Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronisatsioon ei ole maksa parenhümatosse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

Lapsed

Farmakokineetilisi omadusi hinnati 49-1 pediaatrilisel neerutransplantaadiga patsiendil (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerutransplantaadiga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantatsioonijärgses perioodis mükofenolaatmofetiili annuses 1 g kaks korda ööpäevas. MFH AUC väärtused on erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantatsioonijärgses perioodis.

Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65-aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

Suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad patsiendid

18-le ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli jooksul mükofenolaatmofetiili (1 g kaks korda päevas) koos kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, mis sisaldasid etinüülöstradioli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogestreeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). Mükofenolaatmofetiil ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ovulatsiooni pärssivale toimele. Luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. Mükofenolaatmofetiili samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt ka lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ekspriimentaalsetes mudelites ei ilmnenud mükofenolaatmofetiilil tumorigeenset toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC või C_{max} väärtused kui neerutransplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g

ööpäevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südame-transplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (3 g ööpäevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmned loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/ööpäevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/ööpäevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutransplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g) $\leq 0,5$ korda ja südame-transplantaadiga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmned annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest neerutransplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmned seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmned suurimate annuste (toimeaine süsteemne sisaldus võrdne või suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8.).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Preželatiniseeritud tärklis (maisi-)

Povidoon K-30

Kroskarmelloosnaatrium

Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Kapsli kaas

Indigokarmiin (E132)

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

Kapsli keha

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Titaandioksiid (E171)

Želatiin

Must tint, mis sisaldab: šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool ja kaaliumhüdroksiid.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/PVdC-alumiinium blistrid

Pakendi suurused: 100, 300 või 100 x 1 kapsel ja hulgi pakendid, mis sisaldavad 300 kapslit (3 pakki 100 kapsliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/07/438/001 (100 kapslit)
EU/1/07/438/002 (300 kapslit)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 kapslit)
EU/1/07/438/009 (300 (3 x 100) kapslit)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. veebruar 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. november 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kahvatu purpurpunase värvusega ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „M500“ ja mille teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda äratõukereaktsiooni vältimine allogeense neeru, südame või maksa transplantatsiooni järgselt kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja läbi viima organtransplantatsiooni alal kogenud erialaspetsialist.

Annustamine

Kasutamine neerutransplantatsiooni korral

Täiskasvanud

Ravi peab alustama 72 tunni jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus neerutransplantatsiooni patsientidele on 1 g manustatuna kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguannus 2 g).

Lapsed vanuses 2...18 aastat

Mükofenolaatmofetiili soovitatav annus on 600 mg/m² manustatuna suukaudselt kaks korda ööpäevas (maksimaalselt kuni 2 g ööpäevas). Tablette tohib määrata ainult neile patsientidele, kelle kehapindala on vähemalt 1,5 m² annuses 1 g kaks korda päevas (ööpäevane koguannus 2 g). Võrreldes täiskasvanutega tekivad selles vanusegrupis mõned kõrvaltoimed sagedamini (vt lõik 4.8), mistõttu võib vajalikuks osutuda ajutine annuse vähendamine või ravi katkestamine; selle puhul tuleb arvestada oluliste kliiniliste näitajatega, sh kõrvaltoime raskusega.

Alla 2-aastased lapsed

Alla 2-aastaste laste kohta on ohutus- ja efektiivsusandmeid vähe. Andmed ei ole küllaldased annustamissoovituste andmiseks, mistõttu ravimi kasutamine selles vanusegrupis ei ole soovitatav.

Kasutamine südametransplantatsiooni korral

Täiskasvanud

Ravi peab alustama 5 päeva jooksul pärast elundi siirdamist. Soovitatav annus südametransplantaadiga patsientidele on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

Lapsed

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta südametransplantaadiga lastel.

Kasutamine maksatransplantatsiooni korral

Täiskasvanud

Esimesel 4 päeval pärast maksasiirdamist tuleb kasutada mükofenolaatmofetiili intravenooset (i.v.) ravimvormi. Suukaudse Myfenax'i raviga alustatakse nii kiiresti pärast intravenooset ravi kui võimalik (kui patsient talub). Soovitatav suukaudne annus maksatransplantaadiga patsientidele on 1,5 g kaks korda ööpäevas (3 g ööpäevas).

Lapsed

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta maksatransplantaadiga lastel.

Kasutamine patsientide erirühmades

Eakad

Soovitatav annus neerutransplantaadipatsientidel on 1 g kaks korda ööpäevas ning 1,5 g kaks korda ööpäevas on sobiv südame- või maksatransplantatsiooni korral eakatel patsientidel.

Neerukahjustus

Raske kroonilise neerupuudulikkusega neerutransplantaadipatsientidel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) ei tohi pärast vahetut transplantatsioonijärgset perioodi kasutada annuseid üle 1 g kaks korda ööpäevas. Neid patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Annuseid ei ole vaja korrigeerida juhtudel, kui neerutransplantaadi funktsioon operatsiooni järgselt hilineb (vt lõik 5.2). Andmed puuduvad raske kroonilise neerupuudulikkusega südame- või maksatransplantaadiga patsientide kohta.

Raske maksakahjustus

Neeru siirdamisel raske parenhümatooosse maksahaigusega patsientidele ei ole annuseid vaja muuta. Puuduvad andmed südametransplantaadiga patsientide kohta, kellel esineb raske parenhümatooosne maksahaigus.

Ravi äratõukereaktsiooni episoodi ajal

Mükofenoolhape (MFH) on mükofenolaatmofetiili aktiivne metaboliit. Neerutransplantaadi äratõukereaktsioon ei põhjusta muutusi MFH farmakokineetikas; Myfenax'i annuse vähendamine või ravi katkestamine ei ole vajalik. Ka südametransplantaadi äratõukereaktsiooni järgselt ei ole Myfenax'i annuse kohandamine vajalik. Puuduvad farmakokineetilised andmed maksatransplantaadi äratõukereaktsiooni ajal.

Lapsed

Puuduvad andmed esimese või refraktaarse äratõukereaktsiooni ravi kohta transplantaadiga lastel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Kuna mükofenolaatmofetiil osutus rottidel ja küülikutel teratogeenseks, ei tohi tablette purustada.

4.3 Vastunäidustused

Myfenax'i ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes. Myfenax'i kasutamisel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).

Myfenax'i ei tohi kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Ravi Myfenax'iga ei tohi alustada fertiilses eas naistel, kellele ei ole tehtud rasedustesti, et välistada ravimi tahtmatu kasutamine raseduse ajal (vt lõik 4.6).

Myfenax'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui puudub sobiv alternatiivne ravi transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks (vt lõik 4.6).

Myfenax'i ei tohi kasutada imetamise ajal (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasvajad

Erinevate immunosupressiivsete ravimite sh Myfenax'i kombinatsioonravi saavatel patsientidel on suurem risk haigestuda lümfoomi ja teistesse pahaloomulistesse kasvujatesse, 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 ultraviolet-(UV) kiirguse eest, kandes kaitsvat riietust ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga kreeme.

Infektsioonid

Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on suurem risk oportunistlike (bakteriaalsete, seente, viiruste ja algloomade poolt põhjustatud) ja letaalselt lõppevate infektsioonide ning sepsise tekkeks (vt lõik 4.8). Sellisteks infektsioonideks on latentsete viiruste reaktiivatsioon, näiteks B- või C-hepatiidi reaktiveerumine ja polüoomiviiruste poolt põhjustatud infektsioonid (BK-viirusega seotud nefropaatia, JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia, PML). B- või C-hepatiidi reaktiveerumisest tingitud hepatiidi juhtusid on kirjeldatud immunosupressantidega ravitud viirusekandjatel. Need infektsioonid on tihti seotud immunosupressantide suurte koguanuste kasutamisega ja võivad viia tõsiste või surmaga lõppevate seisundite tekkimiseni, millega arstid peavad diferentsiaaldiagnostiliselt arvestama immunosupressiooniga patsientide puhul, kellel halveneb neerufunktsioon või tekivad närvisüsteemi sümptomid. Mükofenoolhappel on tsütostaatiline toime B- ja T-lümfotsüütidele, seetõttu võib COVID-19 kulgu olla raskem ning kaaluda tuleb sobivaid kliinilisi meetmeid.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpogammaglobulineemia tekkest seoses korduvate infektsioonidega. Mõnede nimetatud juhtude puhul viis mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek seerumi IgG taseme normaliseerumiseni. Mükofenolaatmofetiili saavatel patsientidel, kellel esineb korduvaid infektsioone, tuleb määrata immunoglobuliinide sisaldus seerumis. Püsiva kliiniliselt olulise hüpogammaglobulineemia puhul tuleb kaaluda asjakohaste kliiniliste meetmete rakendamist, võttes arvesse mükofenoolhappe tugevat tsütostaatilist toimet T- ja B-lümfotsüütidele.

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saanud täiskasvanute ja laste puhul on avaldatud teateid bronhiektiaside tekkest. Mõnedel nimetatud juhtudel viis mükofenolaatmofetiililt mõnele teisele immunosupressandile üleminek respiratoorsete sümptomite paranemiseni. Bronhiektiaside tekkerisk võib olla seotud hüpogammaglobulineemiaga või otsese toimega kopsudele. Teatatud on ka interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi üksikjuhtudest, millest mõned lõppesid surmaga (vt lõik 4.8). Vastavad uuringud on soovitatav teha patsientidele, kellel tekivad püsivad pulmonaalsed sümptomid, nt köha ja hingeldus.

Veri ja immuunsüsteem

Myfenax'iga ravitavaid patsiente tuleb jälgida neutropeeniasuhtes. Neutropeeniasuhte teke võib olla tingitud Myfenax'i toimest, teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, viirusinfektsioonidest või

nende põhjuste koosmõjust. Myfenax'iga ravitavatel patsientidel tuleb esimese ravikuu jooksul teostada täisvere analüüsi igal nädalal, teise ja kolmanda kuu jooksul kaks korda kuus ja edasi üks kord kuus esimese raviaasta jooksul. Neutropeenia tekkides (neutrofiilide üldarv $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$) võib osutuda vajalikuks Myfenax'i ärajätmine.

Isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (PRCA) juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosuppressantidega. Mükofenolaatmofetiili poolt esile kutsutud PRCA mehhanism on teadmata. PRCA võib taanduda Myfenax'i annuse vähendamise või ravi lõpetamise järgselt. Ravi Myfenax'iga tohib siirdamise läbi teinud patsientidel muuta ainult asjakohase jälgimise tingimustes, et vähendada siiriku äratõuke riski (vt lõik 4.8).

Myfenax'iga ravi saavaid patsiente tuleb juhendada, et infektsiooninähtude, ootamatute verevalumite, veritsuse või teiste luuüdi puudulikkusele viitavate ilmingute tekkimisel tuleb otsekohe teavitada arsti.

Patsiente tuleb teavitada, et ravi ajal Myfenax'iga võib vaksineerimiste efektiivsus olla vähenenud ja elustekitajat sisaldavate vaktsiinide kasutamist tuleks vältida (vt lõik 4.5). Gripivaktsiinist võib kasu olla. Ravimi väljakirjutajad peavad juhendama kohalikust gripivastase vaksineerimise juhendist.

Seedetrakt

Mükofenolaatmofetiili on seostatud seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega, sh harvaesinevate seedetrakti haavandite, verejooksude ja perforatsioonidega. Myfenax'i tuleb seedetrakti ägedate raskete haiguste korral kasutada ettevaatusega.

Myfenax on inosiinmonofosfaadi dehüdrogenaasi (IMPDH) inhibiitor. Seetõttu tuleb Myfenax'i kasutamist vältida harvaesineva hüpoksütsantiin-guaaniini fosforibosüül-transferaasi (HGPRT) päriliku defitsiidi, nt Lesch-Nyhani ja Kelley-Seegmilleri sündroomi korral.

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema üleminekul kombinatsioonravi skeemidelt, mis sisaldavad MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavaid immunosuppressante, nt tsüklosporiini, ilma selle mõjuta ravimitele, nt takroliimus, siroliimus, belatasept, või vastupidi, sest see võib põhjustada muutusi MFH ekspositsioonis. Ravimeid, mis mõjutavad MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni (nt kolestüramiin, antibiootikumid), tuleb kasutada ettevaatlikult, sest need võivad põhjustada mükofenolaatmofetiili plasmataseme ja efektiivsuse vähenemist (vt ka lõik 4.5). MFH terapeutiline jälgimine võib olla vajalik kombinatsioonravi vahetamise korral (nt tsüklosporiinilt takroliimusele või vastupidi) või et tagada piisav immunosuppressioon kõrge immunoloogilise riskiga patsientidel (nt äratõukereaktsiooni risk, ravi antibiootikumidega, koostoimet omava ravimi lisamine või eemaldamine).

Mükofenolaatmofetiili ei ole soovitatav manustada koos asatiopriiniga, sest sellise kombinatsiooni kasutamist ei ole uuritud.

Riski-kasu suhe mükofenolaatmofetiili kasutamisel kombinatsioonis siroliimusega ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakatel patsientidel võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud infektsioonide (sh koeinvasiivse tsütomegaloviirusinfektsiooni) ning võimalikult seedetrakti verejooksu ja kopsuturse tekkeks (vt lõik 4.8).

Teratogeensed toimed

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen. Pärast mükofenolaatmofetiiliga kokkupuudet raseduse ajal on teatatud spontaansetest abortidest (esinemissagedus 45%...49%) ja kaasasündinud

väärarengutest (hinnanguline esinemissagedus 23%...27%). Seetõttu on Myfenax raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud juhul, kui puuduvad sobivad alternatiivsed ravivõimalused transplantaadi äratõukereaktsiooni vältimiseks. Rasestumisvõimelised naispatsiendid peavad enne ravi mükofenolaadiga, ravi ajal ja pärast ravi olema teadlikud riskidest ja järgima lõigus 4.6 toodud soovitusi (nt rasestumisvastased vahendid, rasedustestid). Arstid peavad tagama, et mükofenolaati kasutavad naised saavad aru lootekahjustuse ohust, efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadusest ning võimaliku raseduse korral vajadusest otsekohe nõu pidada oma arstiga.

Rasestumisvastased vahendid (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 rasestuda võivad naised kasutama vähemalt ühte usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3) enne Myfenax'iga 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, et viia miinimumini rasestumisvastase kaitse ebaõnnestumise ja soovimatu raseduse võimalus.

Kontratseptsiooni soovitusel meeste jaoks vt lõik 4.6.

Teavitusmaterjalid

Et aidata patsientidel vältida loote kokkupuudet mükofenolaadiga ja anda olulist täiendavat ohutusteavet, edastab müügiloa hoidja tervishoiutöötajatele teavitusmaterjalid. Teavitusmaterjalid sisaldavad hoiatusi mükofenolaadi teratogeensuse kohta, rasestumisvastaste vahendite alaseid soovitusi enne ravi alustamist ja juhiseid rasedustestide vajaduse kohta. Täieliku informatsiooni teratogeense riski ja raseduse vältimise meetmete kohta saavad fertiilses eas naised ja vajadusel ka meespatsiendid oma arstilt.

Täiendavad ettevaatusabinõud

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

Abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Atsikloviir

Mükofenolaatmofetiili ja atsikloviiri üheaegsel kasutamisel täheldati atsikloviiri kõrgemat kontsentratsiooni plasmas, võrreldes atsikloviiri eraldi manustamisel esineva kontsentratsiooniga. MFHG (mükofenoolhappe glükuroniidi) farmakokineetika muutus minimaalselt (MFHG plasmasisaldus suurenes 8%) ning seda ei peeta kliiniliselt oluliseks. MFHG ja atsikloviiri kontsentratsioonid plasmas suurenevad neerukahjustuse korral, mistõttu on võimalik, et mükofenolaatmofetiil, atsikloviir ja selle eelravimid, nt valatsikloviir konkureerivad tubulaarsekretsiooni osas, võides põhjustada mõlema aine kontsentratsiooni tõusu plasmas.

Antatsiidid ja prootonpumba inhibiitorid (PPI-d)

Mükofenolaatmofetiil'i manustamisel koos antatsiidide (nt magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid) ning prootonpumba inhibiitoritega (sh lansoprasool ja pantoprasool) on täheldatud MFH ekspositsiooni vähenemist. Kui võrreldi äratõukereaktsiooni või siiriku kaotuse sagedust mükofenolaatmofetiil'i koos PPI-dega ja ilma PPI-deta saanud patsientidel, siis olulisi erinevusi ei

täheldatud. Need andmed toetavad antud leiu laiendamist kõikidele antatsiididele, sest ekspositsiooni vähenemine mükofenolaatmofetiil'i manustamisel koos magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidiga on oluliselt väiksem kui mükofenolaatmofetiil'i manustamisel koos PPI-dega.

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavad ravimid (nt kolestüramiin, tsüklosporiin A, antibiootikumid)

Enterohepaatilist retsirkulatsiooni mõjutavate ravimite kasutamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Kolestüramiin

Mükofenolaatmofetiili manustamisel ühekordse annusena 1,5 g tervetele katsealustele, kellele varem oli manustatud kolestüramiini 4 päeva vältel 4 g 3 korda ööpäevas, täheldati MFH AUC vähenemist 40% võrra (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Koosmanustamisel on vajalik ettevaatus, sest mükofenolaatmofetiili efektiivsus võib väheneda.

Tsüklosporiin A

Mükofenolaatmofetiil ei mõjuta tsüklosporiin A (CsA) farmakokineetikat. Ent kui samaaegne CsA-ravi lõpetatakse, on oodata MFH AUC suurenemist ligikaudu 30% võrra. CsA mõjutab MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni, mille tulemusena väheneb MFH ekspositsioon 30...50% võrra mükofenolaatmofetiili ja CsA-ga ravi saavatel neerutrantsplantaadiga patsientidel võrreldes siroliimust või belatsepti ja mükofenolaatmofetiili sarnaseid annuseid saavate patsientidega (vt ka lõik 4.4). Samuti on oodata MFH ekspositsiooni muutusi pärast üleminekut CsA-lt mõnele immunosupressandile, mis ei mõjuta MFH enterohepaatilist tsirkulatsiooni.

Antibiootikumid, mis kõrvaldavad β -glükuronidaasi tootvaid baktereid soolestikus (nt aminoglükosiid, tsefalosporiin, fluorokinoloon ja penitsilliinide klassi antibiootikumid), võivad häirida MFHG/MFH enterohepaatilist retsirkulatsiooni ja põhjustada süsteemset MFH ekspositsiooni vähenemist. Olemas on teave järgmiste antibiootikumide kohta.

Tsiprofloksatsiin või amoksitsilliin pluss klavulaanhape

MFH minimaalse kontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 50% võrra on kirjeldatud neerusiirdamise läbi teinud patsientidel suukaudse tsiprofloksatsiini või amoksitsilliini pluss klavulaanhappega ravi alustamisele vahetult järgnevatel päevadel. See toime nõrgenes antibiootikumide jätkuva kasutamise käigus ning kadus mõne päeva jooksul pärast antibiootikumide ärajätmist. Minimaalse kontsentratsiooni muutus ei pruugi täpselt näidata kogu MFH ekspositsiooni muutusi. Seetõttu ei ole Myfenax'i annuse muutmine tavaliselt vajalik juhul, kui puuduvad siiriku funktsioonihäire kliinilised ilmingud. Kuid kombineeritud ravi ajal ja vahetult pärast antibiootikumravi on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine.

Norfloksatsiin ja metronidasool

Tervetel vabatahtlikel ei täheldatud olulisi koostoimeid, kui mükofenolaatmofetiili manustati koos norfloksatsiini või metronidasooliga eraldi. Kuid norfloksatsiini ja metronidasooli kombinatsiooni toimel väheneb MFH ekspositsioon ligikaudu 30% pärast mükofenolaatmofetiili ühekordse annuse manustamist.

Trimetoprim/sulfametoksasool

MFH biosaadavuses ei täheldatud mingeid muutusi.

Ravimid, mis mõjutavad glükuronidatsiooni (nt isavukonasool, telmisartaan)

MFH glükuronidatsiooni mõjutavate ravimite samaaegne manustamine võib muuta MFH ekspositsiooni. Seega on nende ravimite ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel kasutamisel vajalik ettevaatus.

Isavukonasool

Samaaegsel isavukonasooli kasutamisel täheldati MFH ekspositsiooni ($AUC_{0-\infty}$) suurenemist 35% võrra.

Telmisartaan

Telmisartaani ja mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel vähenes MFH kontsentratsioon ligikaudu 30% võrra. Telmisartaan muudab MFH eliminatsiooni, suurendades PPAR-gamma (peroksüsomaalse proliferatsioon-aktiveeritud retseptor gamma) ekspressiooni, mis omakorda põhjustab uridiindifosfaatglükuronültransferaasi isovormi 1A9 (UGT1A9) ekspressiooni ja aktiivsuse suurenemist. Transplantaadi äratõukereaktsiooni määra, siiriku kaotuse määra või kõrvaltoimete profiili võrdlemisel mükofenolaatmofetiiliga samaaegselt telmisartaani saavatel ja mittesaavatel patsientidel ei ole täheldatud ravimite vaheliste farmakokineetiliste koostoimete kliinilisi tagajärgi.

Gantsikloviir

Põhinedes ühekordse annusega uuringu tulemustele, kus samaaegselt manustati suukaudselt mükofenolaatmofetiili ja intravenoosselt gantsikloviiri ning arvestades neerufunktsiooni mõju gantsikloviiri ja mükofenolaatmofetiili farmakokineetikale (vt lõik 4.2), on nende ainete (ravimid, mis konkureerivad neeru tubulaarsekretsiooni mehhanismidele) koosmanustamisel oodata MFHG ja gantsikloviiri kontsentratsioonide tõusu. MFH farmakokineetika olulisi muutusi ei ole oodata ning Myfenax'i annust ei ole vaja muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientide puhul tuleks mükofenolaatmofetiili ja gantsikloviiri või selle eelravimite (nt valgantsikloviir) koosmanustamisel silmas pidada gantsikloviiri annustamisjuhiseid ning patsiente hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Mükofenolaatmofetiil ei mõjutanud samaaegsel manustamisel suukaudsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (vt lõik 5.2).

Rifampitsiin

Patsientidel, kes ei võtnud tsüklosporiini, vähenes mükofenolaatmofetiili ja rifampitsiini samaaegsel manustamisel MFH ekspositsioon (AUC_{0-12h}) 18...70%. Soovitatakse jälgida MFH ekspositsiooni väärtusi ja kohandada vastavalt Myfenax'i annuseid, et säilitada kliiniline efektiivsus rifampitsiini samaaegsel manustamisel.

Sevelameer

Mükofenolaatmofetiili samaaegsel manustamisel koos sevelameeriga täheldati MFH C_{max} ja AUC_{0-12h} vähenemist vastavalt 30% ja 25% võrra ilma kliiniliste tagajärgedeta (st siiriku äratõuketa). Siiski soovitatakse Myfenax'i manustada vähemalt üks tund enne või kolm tundi pärast sevelameeri manustamist, et viia miinimumini mõju MFH imendumisele. Puuduvad andmed mükofenolaatmofetiili kasutamise kohta koos fosfaate siduvate preparaatidega peale sevelameeri.

Takroliimus

Maksatransplantaadiga patsientidel, kellel alustati mükofenolaatmofetiili ja takroliimuse koosmanustamist, ei mõjutanud takroliimuse samaaegne manustamine oluliselt mükofenolaatmofetiili aktiivse metaboliidi MFH AUC ja C_{max} väärtusi. Kuid maksatransplantaadiga patsientidel suurenes takroliimuse AUC ligikaudu 20%, kui takroliimuse ravil olevatele maksatransplantaadiga patsientidele manustati mükofenolaatmofetiili korduvaid (1,5 g kaks korda ööpäevas manustatuna hommikul ja õhtul) annuseid. Neerutransplantaadiga patsientidel ei mõjutanud aga mükofenolaatmofetiil takroliimuse kontsentratsiooni (vt ka lõik 4.4).

Elustekitajat sisaldavad vaktsiinid

Pärsitud immuunsüsteemiga patsientidele ei tohi elustekitajat sisaldavaid vaktsiine manustada. Antikehade teke teiste vaktsiinide manustamisel võib olla vähenenud (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Võimalikud koostoimed

Mükofenolaatmofetiili ja probenetsiidi samaaegsel kasutamisel ahvidel täheldati MFHG AUC kolmekordset suurenemist plasmas. Seega võivad need ravimid, mis erituvad neeru

tubulaarsekretsiooni teel, konkureerida mükofenolaatmofetiiliga ja põhjustada selle plasmakontsentratsiooni suurenemise.

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 Myfenax'iga 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

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

Fertiilses eas naissoost patsiente peab ravi alguses teavitama raseduse katkemise ja kaasasündinud väärarengute suurenenud ohust ning neid tuleb nõustada raseduse vältimise ja planeerimise osas.

Enne Myfenax'iga ravi alustamist peab rasestuda võivatel naistel raseduse puudumine olema kinnitatud kaks korda negatiivse tulemusega seerumist või uriinist tehtud rasedustestil, 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 rasestumisvastaste vahendite kasutamine ei ole olnud järjepidev). Kõikide rasedustestide tulemusi tuleb arutada patsiendiga. Patsientidele tuleb soovitada raseduse ilmnemisel koheselt konsulteerida raviarstiga.

Mükofenolaat on inimesele tugev teratogeen, mille kasutamisel 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 immunosupressantidega 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 immunosupressantidega peale mükofenolaatmofetiili).

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

- kõrva väärarengud (nt välikõrva 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;
- haistmisnärv agenees.

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

Imetamine

Piiratud andmed näitavad, et mükofenoolhape eritub rinnapiima. Myfenax on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal, sest on võimalus mükofenoolhappe tõsiste kõrvaltoimete esinemiseks rinnaga toidetaval imikul (vt lõik 4.3).

Mehed

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

MFH on tugev teratogeen. Ei ole teada, kas MFH-d leidub seemnevedelikus. Loomkatsetest saadud andmetel põhinevad kalkulatsioonid näitavad, et MFH 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 pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõpetamist. Reproduktiivses eas meespatsiente tuleb teavitada lapse eostamisega seotud võimalikest riskidest, mida arutab nendega vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja.

Fertiilsus

Mükofenolaatmofetiili suukaudsetel annustel kuni 20 mg/kg ööpäevas puudus toime isaste rottide fertiilsusele. Selle annuse puhul saavutatav süsteemne ekspositsioon on 2...3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja 1,3...2 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mida täheldatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise patsientidel. Fertiilsus- ja reproduktsiooniuringus emastel rottidel põhjustasid suukaudsed annused 4,5 mg/kg ööpäevas esimese põlvkonna järglastel väärarenguid (sealhulgas anoftalmia, agnaatia ja hüdrotsefaalia) emaslooma toksilisuse puudumisel. Selle annuse puhul täheldatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 0,5 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 2 g ööpäevas kasutamisel neerusiirdamise patsientidel, ja ligikaudu 0,3 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist, mis saavutatakse soovitatava kliinilise annuse 3 g ööpäevas kasutamisel südamesiirdamise

patsientidel. Emasloomadel ega järgmises põlvkonnas ei ilmnenu toimet fertiilsusele ega reproduktiivsusnäitajatele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mükofenolaatmofetiil mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Mükofenolaatmofetiil võib põhjustada unisust, segasust, pearinglust, treemorit või hüpotensiooni ning seetõttu on patsientidel soovitatav olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõhulahtisus (kuni 52,6%), leukopeenia (kuni 45,8%), bakteriaalsed infektsioonid (kuni 39,9%) ja oksendamise (kuni 39,1%) kuulusid kõige sagedasemate ja/või tõsiste kõrvaltoimete hulka, mida seostati mükofenolaatmofetiili manustamisega kombinatsioonis tsüklosporiini ja kortikosteroididega. On andmeid ka teatud tüüpi infektsioonide sagedasema esinemise kohta (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klassi järgi koos esinemissagedustega. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: 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 $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$). Teatud kõrvaltoimete esinemissageduse suurte erinevuste tõttu erinevate siirdamiste puhul on esinemissagedus esitatud eraldi neeru-, maksa- ja südamesiirdamise patsientide kohta.

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
	Esinemissagedus	Esinemissagedus	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Bakteriaalsed infektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Seeninfektsioonid	Sage	Väga sage	Väga sage
Algloomade infektsioonid	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Viirusinfektsioonid	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			
Naha healoomuline kasvaja	Sage	Sage	Sage
Lümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Lümfoproliferatiivne häire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Kasvaja	Sage	Sage	Sage
Nahavähk	Sage	Aeg-ajalt	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Luuüdi puudulikkus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Ekhümoos	Sage	Sage	Väga sage
Leukotsütoos	Sage	Väga sage	Väga sage
Leukopeenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Pantsütopeenia	Sage	Sage	Aeg-ajalt
Pseudolümfoom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Trombotsütopeenia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Atsidoos	Sage	Sage	Väga sage
Hüperkolesteroleemia	Väga sage	Sage	Väga sage
Hüperglükeemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperkaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüperlipideemia	Sage	Sage	Väga sage
Hüpokaltseemia	Sage	Väga sage	Sage
Hüpokaleemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpomagneseemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Hüpofosfateemia	Väga sage	Väga sage	Sage
Hüperurikeemia	Sage	Sage	Väga sage
Podagra	Sage	Sage	Väga sage
Kaalulangus	Sage	Sage	Sage
Psühhiaatrilised häired			
Segasusseisund	Sage	Väga sage	Väga sage
Depressioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Unetus	Sage	Väga sage	Väga sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt	Sage	Väga sage
Ärevus	Sage	Väga sage	Väga sage
Mõtlemishäired	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Närvisüsteemi häired			
Pearinglus	Sage	Väga sage	Väga sage
Peavalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpertoonია	Sage	Sage	Väga sage
Paresteesia	Sage	Väga sage	Väga sage
Somnolentsus	Sage	Sage	Väga sage
Treemor	Sage	Väga sage	Väga sage
Krambid	Sage	Sage	Sage
Maitsehäire	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Südame häired			
Tahhükardia	Sage	Väga sage	Väga sage
Vaskulaarsed häired			
Hüpertensioon	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hüpotensioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Lümfotseele	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Veenitromboos	Sage	Sage	Sage
Vasodilatatsioon	Sage	Sage	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Bronhieктаasia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Köha	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Hingeldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Interstitsiaalne kopsuhaigus	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Pleuraefusioon	Sage	Väga sage	Väga sage
Kopsufibroos	Väga harv	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired			
Kõhu paisumine	Sage	Väga sage	Sage
Kõhuvalu	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Koliit	Sage	Sage	Sage
Kõhukinnisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Söögiisu vähenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Kõhulahtisus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Düspepsia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Ösofagiit	Sage	Sage	Sage
Röhitis	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Sage
Kõhupuhitus	Sage	Väga sage	Väga sage
Gastriit	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti verejooks	Sage	Sage	Sage
Seedetrakti haavand	Sage	Sage	Sage
Igemete hüperplaasia	Sage	Sage	Sage
Iileus	Sage	Sage	Sage
Suu haavand	Sage	Sage	Sage
Iiveldus	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Pankreatiit	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
Stomatiit	Sage	Sage	Sage
Oksendamine	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Hüpagamma-globulineemia	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired			
Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Sage	Sage
Vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine	Sage	Aeg-ajalt	Väga sage
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Hepatiit	Sage	Väga sage	Aeg-ajalt
Hüperbilirubineemia	Sage	Väga sage	Väga sage
Ikterus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Akne	Sage	Sage	Väga sage
Alopeetsia	Sage	Sage	Sage
Lööve	Sage	Väga sage	Väga sage
Naha hüpertroofia	Sage	Sage	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			

Kõrvaltoime (MedDRA) organsüsteemi klass	Neerusiirdamine	Maksasiirdamine	Südamesiirdamine
Artralgia	Sage	Sage	Väga sage
Lihasenõrkus	Sage	Sage	Väga sage
Neerude ja kuseteede häired			
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage	Väga sage	Väga sage
Vere ureasisalduse suurenemine	Aeg-ajalt	Väga sage	Väga sage
Hematuuria	Väga sage	Sage	Sage
Neerukahjustus	Sage	Väga sage	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Asteenia	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Külmavärinad	Sage	Väga sage	Väga sage
Tursed	Väga sage	Väga sage	Väga sage
Song	Sage	Väga sage	Väga sage
Halb enesetunne	Sage	Sage	Sage
Valu	Sage	Väga sage	Väga sage
Palavik	Väga sage	Väga sage	Väga sage
<i>De novo</i> puriini sünteesi inhibiitoritega seotud äge põletikusündroom	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pahaloomulised kasvajad

Mitme immunosupressiivse ravimi (sh mükofenolaatmofetiili) kombinatsiooni saavatel patsientidel esineb suurem risk lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvajate, eriti nahakasvajate tekkeks (vt lõik 4.4). Neeru- ja südame-transplantaadiga patsientidel ei esinenud kolmeaastase jälgimisperioodi jooksul võrreldes üheaastase jälgimisperioodiga mingeid muutusi pahaloomuliste kasvajate esinemissageduses. Maksatransplantaadiga patsiente jälgiti vähemalt 1 aasta jooksul, kuid vähem kui 3 aastat.

Infektsioonid

Bakteriaalsete, viirus- ja seeninfektsioonide (millest mõned võivad lõppeda surmaga), sealhulgas oportunistlike patogeenide põhjustatud infektsioonide ja latentse viiruse reaktivatsiooni risk on suurem kõigil immunosupressantidega ravi saavatel patsientidel. Risk on seda suurem, mida intensiivsemat immunosupressiivset ravi patsient on saanud (vt lõik 4.4). Kõige tõsisemad infektsioonid olid sepsis, peritoniit, meningiit, endokardiit, tuberkuloos ja atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus mükofenolaatmofetiili (2 g või 3 g ööpäevas) manustati kombinatsioonis teiste immunosupressantidega ja patsiente jälgiti vähemalt ühe aasta jooksul pärast neeru-, südame- ja maksatransplantaadiga, olid kõige tavalisemateks oportunistlikeks infektsioonideks mukokutaanne kandidaas, tsütomegaloviirus (CMV)-vireemia/sündroom ja *Herpes simplex*. CMV-vireemia/sündroomiga patsientide hulk oli 13,5%. Immunosupressantide, sh mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud BK-viirusega seotud nefropaatia ja JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtusid.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid on tsütopeeniad, sealhulgas leukopeenia, aneemia, trombotsütopeeniat ja pantsütopeeniat, mis võivad viia infektsioonide ja verejooksude tekkeni või soodustada nende teket (vt lõik 4.4). Kirjeldatud on agranulotsütoosi ja neutropeeniat, mistõttu on soovitatav mükofenolaatmofetiili kasutavate patsientide regulaarne jälgimine (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on täheldatud aplastilist aneemiat ja luuüdi puudulikkust, mõned juhud on lõppenud surmaga.

Mükofenolaatmofetiiliga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (*pure red cell aplasia*, PRCA) juhtusid (vt lõik 4.4).

Mükofenolaatmofetiiliga ravi saavatel patsientidel on üksikjuhtudel täheldatud neutrofiilide morfoloogilisi muutusi, sealhulgas omandatud Pelgeri-Hueti anomaaliat. Need muutused ei ole seotud neutrofiilide funktsioonihäiretega. Nendele muutustele võib vereanalüüsides viidata neutrofiilide küpsuse „vasakule nihe”, mida võidakse immunosupresseeritud patsientidel (nagu mükofenolaatmofetiili saajad) ekslikult tõlgendada infektsiooninähuna.

Seedetrakti häired

Kõige tõsisemad seedetrakti häired olid haavand ja verejooks, mis on mükofenolaatmofetiiliga seotud teadaolevad riskid. Olulistest kliinilistes uuringutes kirjeldati sageli suu-, söögitoru-, mao-, kaksteistsõrmiku- ja soolehaavandeid, mis tihti tüsistusid verejooksuga, samuti hematomeesi, meleenat ja gastriidi hemorraagilisi vorme ning koliiti. Kõige sagedasemad seedetrakti häired olid aga kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamise. Mükofenolaatmofetiiliga seotud kõhulahtisuse korral tehtud endoskoopilisel uuringul on ilmnunud üksikud soolehattude atroofia juhud (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus

Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas angioneurootilise turse ja anafülaktilise reaktsiooni tekkest.

Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid

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

Kaasasündinud häired

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

Respiatoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse ja kopsufibroosi juhte, millest mõned on lõppenud surmaga. Lastel ja täiskasvanutel on teatatud ka bronhiektasiate tekkest.

Immuunsüsteemi häired

Mükofenolaatmofetiili kombinatsioonis teiste immunosupressantidega saavatel patsientidel on teatatud hüpopogammaglobulineemia tekkest.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Olulistest uuringutes on väga sageli kirjeldatud turseid, sealhulgas perifeerseid turseid ning näo ja skrootumi turset. Väga sageli on kirjeldatud ka lihase-skeleti valu, näiteks müalgia ning kaela- ja seljavalu.

Turuletulekujärgselt on kirjeldatud *de novo* puriini sünteesi inhibiitoritega seotud ägedat põletikusündroomi paradoksaalse proinflammatoorse reaktsioonina mükofenolaatmofetiili ja mükofenoolhappe suhtes, mida iseloomustavad palavik, artralgia, artriit, lihasevalu ja põletikumarkerite sisalduse suurenemine. Kirjanduses avaldatud juhukirjeldused näitasid kiiret paranemist pärast ravimpreparaadi kasutamise lõpetamist.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Kliinilisse uuringusse oli kaasatud 92 pediaatrilist patsienti (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Kõrvaltoimete tüüp ja

esinemissagedus lastel sarnanes üldiselt täiskasvanutel tekkinud kõrvaltoimetele, kellele manustati mükofenolaatmofetiili 1 g kaks korda ööpäevas. Pediaatrilistel patsientidel, eriti alla 6-aastastel lastel esines siiski sagedamini järgmiseid raviga seotud kõrvaltoimeid: kõhulahtisust, sepsist, leukopeeniat, aneemiat ja infektsioone.

Eakad

Eakatel (≥ 65 -aastastel) patsientidel võib esineda suurem risk immunosupressiooniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Eakatel patsientidel, kes saavad Myfenax'i kombinatsioonis teiste immunosupressantidega, võib võrreldes nooremate isikutega esineda suurem risk teatud infektsioonide (sh koeinvasiivne tsütomegaloviirusinfektsioon), seedetrakti verejooksu ning kopsuturse tekkeks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja ravimi müügiletuleku järgsel perioodil on saadud teateid mükofenolaatmofetiili üleannustamise kohta. Paljude nende juhtude korral ei täheldatud kõrvaltoimete ilmumist. Üleannustamise korral ilmnunud kõrvaltoimed on vastanud ravimi teadaolevale ohutusprofiilile.

Arvatakse, et mükofenolaatmofetiili üleannustamine võib põhjustada immuunsüsteemi ülemäärast pärssimist ja infektsiooniohu suurenemist ning luuüdi supressiooni (vt lõik 4.4). Neutropeenia tekkimisel tuleb Myfenax'i manustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.4).

MFH ja MFHG ei eritu kliiniliselt olulisel määral hemodialüüsil. Sapphapete sekvestrandid nagu kolestüramiin võivad MFH organismist eemaldada, vähendades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressiivsed ained, ATC-kood: L04AA06

Toimemehhanism

Mükofenolaatmofetiil on mükofenoolhappe (MFH) 2-morfolinoetüülester. MFH on IMFDH selektiivne inhibiitor, mille toime on mittekonkureeriv ja pöörduv. Seetõttu blokeerib see guanosiinnukleotiidide sünteesi *de novo* ilma DNA struktuuri tungimata. T- ja B-lümfotsüütide proliferatsioon sõltub täielikult puriinide *de novo* sünteesist. Kuna teised rakutüübid saavad kasutada metaboolseid asendusradasid, on lümfotsüüdid MFH tsütostaatilise toime suhtes enam tundlikud. Lisaks IMFDH inhibeerimisele ja sellest tulenevale lümfotsüütide arvu vähenemisele mõjutab MFH ka lümfotsüütide metaboolse programmeerimise eest vastutavaid rakutsükli kontrollpunkte. Inimese CD4+ T-rakkude põhjal on näidatud, et MFH nihutab lümfotsüütides toimuvaid metabolismiks ja ellujäämiseks tähtsaid transkriptsiooniprotsesse proliferatiivsest seisundist kataboolsete protsessideni, mis viib T-rakkude anergilise seisundini, kus rakud ei reageeri enam oma spetsiifilisele antigeenile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järgselt imendub mükofenolaatmofetiil kiiresti ja ulatuslikult ning muudetakse täielikult presüsteemse metabolismi käigus aktiivseks metaboliidiks MFH-ks. Ägeda

äratõukereaktsiooni pärssumise põhjal neerutrantsplantaatsiooni järgselt võib öelda, et mükofenolaatmofetiili immunosupressiivne aktiivsus on korrelatsioonis MFH plasmakontsentratsiooniga. MFH AUC põhjal hinnatuna on suukaudselt manustatud mükofenolaatmofetiili bioaadavus keskmiselt 94%, võrreldes selle veenisisesega manustamisega. Söömine ei mõjutanud mükofenolaatmofetiili imendumise ulatust (MFH AUC alusel), kui ravimit manustati neerutrantsplantaadiga patsientidele annuses 1,5 g kaks korda ööpäevas. Siiski vähenes MFH C_{max} ravimi koos söögiga tarvitamisel 40% võrra. Mükofenolaatmofetiil ei ole suukaudse manustamise järgselt plasmas määratav.

Jaotumine

MFH plasmakontsentratsiooni teistkordne suurenemine enterohepaatilise retsirkulatsiooni tulemusena tekib tavaliselt ligikaudu 6...12 tundi pärast ravimi manustamist. Enterohepaatilise retsirkulatsiooni olulisusele viitab asjaolu, et samaaegsel kolestüramiini (4 g kolm korda ööpäevas) manustamisel väheneb MFH AUC ligikaudu 40%.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures seondub 97% MFH-st plasma albumiinidega.

Varases trantsplantaatsioonijärgses perioodis (< 40 päeva pärast siirdamist) olid neeru-, südame- ja maksatrantsplantaadiga patsientidel keskmised MFH AUC ja C_{max} väärtused vastavalt ligikaudu 30% ja 40% väiksemad võrreldes hilise trantsplantaatsioonijärgse perioodiga (3...6 kuud pärast siirdamist).

Biotransformatsioon

MFH metaboliseerub peamiselt glükuronüültransferaasi (UGT1A9 isovorm) toimel ja tekib inaktiivne fenoolglükuroniid (MFHG). *In vivo* muutub MFHG enterohepaatilise retsirkulatsiooni käigus tagasi vabaks MFH-ks. Moodustub ka vähemtähtis atsüülglükuroniid, mis on farmakoloogiliselt aktiivne ja mille puhul kahtlustatakse seost mükofenolaatmofetiili mõnede kõrvaltoimetega (kõhulahtisus, leukopeenia).

Eritumine

Vaid tähtsusetu osa (< 1% manustatud annusest) ravimist eritub MFH-na uriiniga. Suukaudselt manustatud radioaktiivselt märgistatud mükofenolaatmofetiil eritus organismist täielikult, kusjuures 93% eritus uriiniga ja 6% roojaga. Enamus (ligikaudu 87%) manustatud annusest eritus uriiniga MFHG-na.

Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures ei ole MFH ja MFHG hemodialüüsi teel organismist eemaldatavad. MFHG suurte kontsentratsioonide korral (> 100 µg/ml) on selle väiksed kogused siiski eemaldatavad. Mõjutades ravimi enterohepaatilist retsirkulatsiooni, võivad sapphapete sekvestrandid (nagu kolestüramiin) põhjustada MFH AUC vähenemist (vt lõik 4.9).

MFH dispositsioon sõltub mitmetest transporteritest. Orgaanilisi anioone transportivad polüpeptiidid (OATPd) ja multiravimresistentsusega seotud proteiin 2 (MRP2) osalevad MFH dispositsioonis; OATP isovormid, MRP2 ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) on transporterid, mis on seotud glükuroniidide eritumisega sapi kaudu. Multiresistentsusvalk 1 (MDR1) on samuti võimeline MFH-d transportima, kuid selle roll tundub piirduvat imendumisprotsessiga. Neerudes on MFH-l ja selle metaboliitidel potentsiaalselt koostoimeid reaalseste orgaaniliste anioonide transporteritega.

Enterohepaatiline retsirkulatsioon takistab MFH dispositsiooninäitajate täpset määramist; välja saab tuua vaid näivad väärtused. Tervetel vabatahtlikel ja autoimmuunhaigusega patsientidel täheldatud ligikaudsed kliirensi väärtused olid vastavalt 10,6 l/h ja 8,27 l/h ning poolväärtusaja väärtused 17 tundi. Trantsplantaatsioonipatsientidel olid keskmised kliirensi väärtused suuremad (vahemik 11,9...34,9 l/h) ja keskmised poolväärtusaja väärtused lühemad (5...11 tundi) väikeste erinevustega neeru-, maksa- või südamerantsplantaadiga patsientide vahel. Erinevatel patsientidel varieeruvad need eritumisnäitajad sõltuvalt kaasuva immunosupressiivse ravi tüübist, siirdamisjärgsest ajast, plasma albumiini kontsentratsioonist ja neerufunktsioonist. Need tegurid seletavad, miks täheldatakse Myfenax'i manustamisel koos tsüklosporiiniga ekspositsiooni vähenemist (vt lõik 4.5) ning miks

esineb aja jooksul plasmakontsentratsiooni suurenemise tendents võrreldes vahetult siirdamise järel täheldatuga.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkus

Kroonilise neerupuudulikkuse rasketel juhtudel (glomerulaarfiltratsioon < 25 ml/min/1,73 m²) esines ravimi ühekordse manustamise järgselt (uuringugrupis 6 isikut) 28...75% kõrgem MFH AUC võrreldes tervete isikutega või isikutega, kellel oli neerufunktsioon vähem kahjustatud. Ühe annuse manustamise järgselt oli raskekujulise neerupuudulikkusega isikutel MFHG AUC 3...6 korda kõrgem kui kergekujulise neerupuudulikkusega isikutel või tervete grupis, mis on kooskõlas andmetega MFHG renaalset eritumisest. Mükofenolaatmofetiili korduvat manustamist raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele ei ole uuritud. Andmed südame- ja maksatransplantaadiga raskekujulise kroonilise neerupuudulikkusega patsientide kohta puuduvad.

Neerutransplantaadi hilinevad funktsioon

Siirdamisjärgselt oli keskmine MFH AUC_{0-12H} sarnane patsientidel, kel siiriku funktsioon hilines ning kel transplantaadi funktsiooni hilinemist ei täheldatud. Viimastega võrreldes oli hilinevad transplantaadi funktsiooniga patsientide grupis MFHG AUC_{0-12H} keskmiselt 2...3 korda kõrgem. MFH vaba fraktsioon ja kontsentratsioon plasmas võivad ajutiselt suurenda patsientidel, kellel siirdatud neeru funktsioon hilineb. Myfenax'i annust ei ole vaja kohandada.

Maksapuudulikkus

Uuringutest alkohoolse maksatsirroosiga vabatahtlikel on selgunud, et MFH hepaatiline glükuronisatsioon ei ole maksa parenhümatosse kahjustuse korral oluliselt muutunud. Maksakahjustuse mõju sellele protsessile sõltub ilmselt konkreetsest haigusest. Biliaarse kahjustusega maksahaiguse (nt primaarne biliaarne tsirroos) mõju võib olla erinev.

Lapsed

Farmakokineetilisi omadusi hinnati 49-1 pediaatrilisel neerutransplantaadiga patsiendil (vanuses 2...18 aastat), kellele mükofenolaatmofetiili manustati suukaudselt annuses 600 mg/m² kaks korda ööpäevas. Selle annuse kasutamisel saavutati MFH AUC samad väärtused, mis neerutransplantaadiga täiskasvanutel, kellele manustati varases ja hilises transplantatsioonijärgses perioodis mükofenolaatmofetiili annuses 1 g kaks korda ööpäevas. MFH AUC väärtused on erinevates vanusegruppides sarnased nii varases kui ka hilises transplantatsioonijärgses perioodis.

Eakad

Ei ole leitud mükofenolaatmofetiili ja selle metaboliitide farmakokineetika muutust eakatel (≥ 65-aastastel) transplantaadiga patsientidel nooremate transplantaadiga patsientidega võrreldes.

Suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad patsiendid

18-le ilma transplantaadita naisele (kes ei võtnud ka teisi immunosupressante) manustati kolme menstruaaltsükli jooksul mükofenolaatmofetiili (1 g kaks korda päevas) koos kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, mis sisaldasid etüüülöstradioli (0,02...0,04 mg) ja levonorgestreeli (0,05...0,20 mg), desogestreeli (0,15 mg) või gestodeeni (0,05...0,10 mg). Mükofenolaatmofetiil ei omanud kliiniliselt olulist toimet suukaudsete rasestumisvastaste vahendite ovulatsiooni pärssivale toimele. Luteiniseeriva hormooni (LH), folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja progesterooni tasemed seerumis ei muutunud oluliselt. Mükofenolaatmofetiili samaaegne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat (vt ka lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ekspriimentaalsetes mudelites ei ilmnenud mükofenolaatmofetiilil tumorigeenset toimet. Kartsinogeensuse loomkatsetes kasutatud suurimate annuste manustamisel saavutati 2...3 korda suuremad AUC või C_{max} väärtused kui neerutransplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (2 g

ööpäevas) kasutamisel ning 1,3...2 korda suuremad näitajad võrreldes südame-transplantaadiga patsientidele soovitatud annuste (3 g ööpäevas) manustamisega.

Kaks genotoksilisuse uuringut (*in vitro* hiire lümfoomi uuring ja *in vivo* hiire luuüdi mikronukleuse test) viitasid mükofenolaatmofetiili võimalikule kromosoomianomaaliaid põhjustavale toimele. See toime võib olla seotud farmakodünaamiliste omadustega – nukleotiidide sünteesi pärssimine tundlikes rakkudes. Teised *in vitro* geenmutatsioonitestid genotoksilist toimet ei näidanud.

Rottidel ja küülikutel teostatud teratogeensusuuringus ilmnisid loote resorptsioon ja arenguhäired rottidel annuste 6 mg/kg/ööpäevas (sh anoftalmia, agnaatia ja hüdrosefaalia) ning küülikutel annuste 90 mg/kg/ööpäevas manustamisel (sh südame ja neerude arenguhäired, nt südame ja neerude ektoopia, diafragmaal- ja nabasong). Toksiline toime emasloomale puudus. Toimeaine süsteemne sisaldus selliste annuste kasutamisel on neerutransplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g) $\leq 0,5$ korda ja südame-transplantaadiga patsientidel (päevaannus 3 g) ligikaudu 0,3 korda suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest toimeaine sisaldusest (vt lõik 4.6).

Rottidel, hiirtel, koertel ja ahvidel teostatud toksikoloogilistes uuringutes mükofenolaatmofetiiliga olid peamisteks märklaudorganiteks vereloome- ja lümfisüsteem. Need toimed ilmnisid annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus on võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest neerutransplantaadiga patsientidel (päevaannus 2 g). Koertel ilmnisid seedetrakti häired annuste juures, mille puhul aine süsteemne sisaldus oli võrdne või väiksem selle kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest soovitatud annuste kasutamisel. Ahvidel ilmnisid suurimate annuste (toimeaine süsteemne sisaldus võrdne või suurem kliiniliselt efektiivsest süsteemsest sisaldusest) kasutamisel seedetrakti ja neerufunktsiooni häired (mis olid sarnased dehüdratsiooni korral esinevale neerukahjustusele). Mükofenolaatmofetiili prekliinilise toksilisuse profiil on sarnane kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimetega, mis annab patsientide populatsiooni ohutusandmetele olulisema tähenduse (vt lõik 4.8).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K-30
Magneesiumstearaat
Kroskarmelloosnaatrium

Tableti kate

Hüpromelloos (HPMC 2910)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (PEG 400)
Talk
Indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)
Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/PVdC-alumiinium blistrid

Pakendi suurused: 50, 100, 150, 50 x 1 või 100 x 1 tablett ja hulgipakendid, mis sisaldavad 150 tabletti (3 pakki 50 tabletiga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/07/438/003 (50 tabletti)
EU/1/07/438/004 (150 tabletti)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tabletti)
EU/1/07/438/007 (100 tabletti)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tablett)
EU/1/07/438/010 (150 (3 x 50) tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. veebruar 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. november 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Ei kohaldata.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab kooskõlastama teavituse programmi ja raseduse kontrollküsimustiku sisu ja formaadi, sealhulgas teabe edastamise ja levitamise viisid ning programmi muud aspektid riikliku pädeva asutusega.

Teavituse programmi eesmärk on tagada tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkus teratogeensusest ja mutageensusest, rasedustestide tegemise vajadusest enne Myfenax'iga ravi alustamist, rasestumisvastaste vahendite kasutamise nõuetest nii mees- kui naispatsientidele ning mida teha, kui ravi ajal Myfenax'iga leiab aset rasestumine.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Myfenax'i turustatakse, saavad järgmise teavituspaketi kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid, kes eeldatavalt Myfenax'i välja kirjutavad, väljastavad või kasutavad:

- Arsti teavitusmaterjal.
- Patsiendi infopakett.

Tervishoiutöötaja teavitusmaterjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõte.
- Juhend tervishoiutöötajatele.

Patsiendi infopakettis peavad sisalduma:

- Pakendi infoleht.
- Juhend patsientidele.

Teavitusmaterjalid sisaldavad järgmisi põhielemente:

Tervishoiutöötajatele ja patsientidele tuleb anda eraldi juhendid. Patsientide juhendis peab hoidma lahus meestele ja naistele mõeldud teksti. Nendes juhendites peavad olema kaetud järgmised teemad:

- Mõlema juhendi sissejuhatus teavitab lugejat, et juhendi eesmärk on informeerida neid sellest, et vältida tuleb loote kokkupuudet ravimiga ning kuidas viia miinimumini mükofenolaatmofetiiliga seotud väärengute ja raseduse katkemise oht. Selgitatakse, et kuigi antud juhend on väga tähtis, ei anna see kogu teavet mükofenolaatmofetiili kohta ning tähelepanelikult tuleb läbi lugeda ka ravimi omaduste kokkuvõte (tervishoiutöötajad) ja ravimiga kaasasolev pakendi infoleht (patsiendid).
- Taustateave mükofenolaatmofetiili teratogeensuse ja mutageensuse kohta inimestel. See lõik sisaldab olulist taustateavet mükofenolaatmofetiili teratogeensuse ja mutageensuse kohta. See annab ka üksikasjalikku teavet riski olemuse ja suurusjärgu kohta kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes toodud informatsiooniga. Selles lõigus sisalduv teave aitab riskist õigesti aru saada ja põhjendab raseduse vältimise meetmete vajalikkust. Juhendid peavad ära märkima ka selle, et patsiendid ei tohi seda ravimit anda ühelegi teisele inimesele.
- Patsientide nõustamine: selles lõigus rõhutatakse igakülgse, informatiivse ja jätkuva dialoogi tähtsust patsiendi ja tervishoiutöötaja vahel mükofenolaatmofetiiliga seotud rasedusriskide ja vastavate riski minimeerimise meetmete, kaasa arvatud alternatiivsete ravivõimaluste kohta, kui see on asjakohane. Esile tõstetakse raseduse planeerimise vajadust.
- Vajadus vältida loote kokkupuudet ravimiga: rasestumisvastaste vahendite kasutamise nõuded fertiilses eas patsientidele enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi. Selgitatakse rasestumisvastaste vahendite kasutamise nõudeid seksuaalselt aktiivsetele meespatsientidele (kaasa arvatud vasektoomia läbinud meestele) ning fertiilses eas naistele. Selgelt tuuakse välja rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadus enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi, sealhulgas üksikasjalik teave rasestumisvastaste vahendite kasutamise kestuse kohta pärast ravi lõpetamist.

Lisaks peab naistele suunatud tekst selgitama rasedustestidega seotud nõudeid enne mükofenolaatmofetiiliga ravi alustamist ja ravi ajal; sealhulgas teavet selle kohta, et enne ravi alustamist tehtud kaks rasedustesti peavad andma negatiivse vastuse, samuti nende testide ajastuse tähtsuse kohta. Selgitatakse ka järgnevate rasedustestide vajadust ravi ajal.

Nõuanne, et patsiendid ei tohi doonorina verd anda ravi ajal või vähemalt 6 nädalat pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist. Peale selle ei tohi mehed doonorina spermat loovutada ravi ajal või 90 päeva pärast mükofenolaadiga ravi lõpetamist.

Nõuanded selle kohta, mida teha raseduse ilmnemisel või selle kahtluse korral ravi ajal või vahetult pärast mükofenolaatmofetiiliga ravi lõppu. Patsiente tuleb teavitada, et nad ei lõpetaks mükofenolaatmofetiili kasutamist, vaid võtaksid otsekohe ühendust oma arstiga. Selgitatakse, et

individuaalsel kasu ja riski hinnangul põhinev õige tegevuskava määratakse kindlaks juhupõhiselt raviarsti ja patsiendi vahelise arutelu tulemusena.

Lisaks tuleb riikliku pädeva asutusega kooskõlastada raseduse kontrollküsimustik, milles sisalduvad järgmised andmed: ravimiga kokkupuude raseduse ajal, sealhulgas aeg ja annus; ravi kestus enne rasedust ja selle ajal; samaaegselt kasutatud ravimid; teadaolevad teratogeensed riskid ja põhjalik teave kaasasündinud väärarengute kohta.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Myfenax 250 mg kõvakapslid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 kapslit
300 kapslit
100 x 1 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Myfenax kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega.
Kapsleid mitte avada ega purustada, vältida kapsli sees oleva pulbri sissehingamist ja nahale sattumist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/438/001 (100 kapslit)
EU/1/07/438/002 (300 kapslit)
EU/1/07/438/006 (100 x 1 kapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Myfenax 250 mg kapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VÄLISPAKEND (RIIGIKOHASE TEABEGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myfenax 250 mg kõvakapslid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 300 kapslit (3 pakki 100 kapsliga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Myfenax'i kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega.
Kapsleid mitte avada ega purustada, vältida kapsli sees oleva pulbri sissehingamist ja nahale sattumist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/438/009 300 kapslit (3 pakki 100 kapsliga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Myfenax 250 mg kapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HULGIPAKENDI VAHEPAKED (ILMA RIIGIKOHASE TEABETA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myfenax 250 mg kõvakapslid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 kapslit
Hulgipakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Myfenax'i kapsleid tuleb käsitseda ettevaatusega.
Kapsleid mitte avada ega purustada, vältida kapsli sees oleva pulbri sissehingamist ja nahale sattumist.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/438/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Myfenax 250 mg kapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myfenax 250 mg kõvakapslid
mükofenolaatmofetiil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 tabletti
100 tabletti
150 tabletti
50 x 1 tabletti
100 x 1 tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Myfenax õhukese polümeerikattega tablette tuleb käsitseda ettevaatusega.
Ärge purustage tablette.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/438/003 (50 tabletti)
EU/1/07/438/004 (150 tabletti)
EU/1/07/438/005 (50 x 1 tabletti)
EU/1/07/438/007 (100 tabletti)
EU/1/07/438/008 (100 x 1 tablett)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

HYULGIPAKENDI VÄLISPAKEND (RIIGIKOHASE TEABEGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 150 tabletti (3 pakki 50 tabletiga)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Myfenax'i õhukese polümeerikattega tablette tuleb käsitseda ettevaatusega.
Ärge purustage tablette.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/438/010 150 tabletti (3 pakki 50 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**HULGIPAKENDI VAHEPAKEND (RIIGIKOHASE TEABETA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mükofenolaatmofetiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 tabletti
Hulgipakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Myfenax'i õhukese polümeerikattega tablette tuleb käsitseda ettevaatusega.
Ärge purustage tablette.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/438/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mükofenolaatmofetiil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Teva B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Myfenax 250 mg kõvakapslid mükofenolaatmofetiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Myfenax ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Myfenax'i võtmist
3. Kuidas Myfenax'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Myfenax'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Myfenax ja milleks seda kasutatakse

Myfenax on ravim, mida kasutatakse immuunsuse aktiivsuse pärssimiseks.

Selle ravimi toimeaine on mükofenolaatmofetiil.

Myfenax'i kasutatakse selleks, et hoida ära teie organismi ära tõukamast teile siirdatud neeru, südant või maksa. Seda kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega, millel on sarnane funktsioon (st tsüklosporiin ja kortikosteroidid).

2. Mida on vaja teada enne Myfenax'i võtmist

HOIATUS!

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete fertiilses eas naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine“ all.

Myfenax'i ei tohi võtta

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete fertiilses eas naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist;
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase;
- kui te ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt „Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine“);
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Myfenax'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Myfenaxi'ga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arstiga:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega
- kui teil tekivad mingisugused nakkushaiguse sümptomid (näiteks palavik, kurguvalu) või ootamatu verevalum ja/või verejooks
- kui teil esineb või on varem esinenud seedetrakti probleeme, näiteks maohaavandeid;
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab Myfenax'i
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Myfenax nõrgestab teie organismi kaitsevõimet, mistõttu suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja ultraviolet (UV)-kiirgusega, kandes vastavat kaitseriietust ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

Te ei tohi doonorina verd anda ravi ajal Myfenax'iga ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal Myfenax'iga ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

Lapsed ja noorukid

Myfenax'i kasutatakse lastel ja noorukitel (2...18-aastased), et vältida siirdatud neeru äratõukereaktsiooni organismi poolt.

Myfenax'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel (2...18-aastased) südame ja maksa siirdamise korral. Myfenax'i ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel, sest selle vanuserühma kohta olemasolevate piiratud ohutus- ja efektiivsusandmete põhjal ei saa annustamissoovitusi anda.

Muud ravimid ja Myfenax

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui te vastate jaatavalt mõnele järgnevale küsimusele, siis konsulteerige oma arstiga enne, kui hakkate kasutama Myfenax'i.

- Kas te võtate järgmiseid aineid sisaldavaid ravimeid:
 - asatiopriin või teised immunosuppressandid (määratakse mõnikord patsientidele pärast siirdamisoperatsiooni),
 - kolestüramiin (kasutatakse vere kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks),
 - rifampitsiin (antibiootikum),
 - antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid (kasutatakse maohappega seotud probleemide, nt seedehäire korral),
 - fosfaate siduvad preparaadid (kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks),
 - antibiootikumid (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks),
 - isavukonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks),
 - telmisartaan (kasutatakse kõrge vererõhu raviks),
 - või teised ravimid (kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid), millest teie arst ei ole teadlik?
- Kas teile on vaja manustada vaktsiine (elusvaktsiine)? Teie arst peab andma nõu, mis on teile näidustatud.

Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid Myfenax'i kasutataval naistel

Kui olete raseduda võiv naine, peate ravi ajal Myfenax'ga kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate Myfenax'i võtmist;
- kogu ravi jooksul Myfenax'ga
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate Myfenax'i võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatut raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane kaitse ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus).
- teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia).
- teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia).
- teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

Rasestumisvastased vahendid Myfenax'i kasutataval meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast Myfenax'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda;
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust;
- te olete seksuaalvahekorras ilma efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski Myfenax'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete fertiilses eas naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid rasestumisvastaste vahendite kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ärge võtke Myfenax'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Myfenax mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

Myfenax sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Myfenax'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie ravi alustatakse ja jälgitakse arsti poolt, kes on spetsialiseerunud organite siirdamisele.

Tavaliselt võetakse Myfenax'i järgnevalt.

Neerusiirdamine

Täiskasvanud

Esimene annus võetakse 72 tunni jooksul pärast siirdamisoperatsiooni. Soovitatud ööpäevaseks annuseks on 8 kapslit (2 g toimeainet), mis võetakse kahe eraldi annusena. Hommikuti võetakse 4 kapslit ja õhtuti 4 kapslit.

Lapsed ja noorukid (2...18-aastased)

Lapsele määratud annus oleneb lapse suuruselt. Arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema kehapindala (pikkuse ja kehakaalu) järgi. Soovitatud annus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Südamesiirdamine

Täiskasvanud

Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni. Soovitatud ööpäevane annus on 12 kapslit (3 g toimeainet), mis võetakse kahe eraldi annusena. Hommikuti võetakse 6 kapslit ja õhtuti 6 kapslit.

Lapsed

Puuduvad andmed Myfenax'i kasutamise kohta siirdatud südamega lastel.

Maksasiirdamine

Täiskasvanud

Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene Myfenax'i suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni. Soovitavaks ööpäevaseks annuseks on 12 kapslit (3 g toimeainet), mis võetakse 2 eraldi annusena. Hommikuti võetakse 6 kapslit ja õhtuti 6 kapslit.

Lapsed

Puuduvad andmed Myfenax'i kasutamise kohta siirdatud maksaga lastel.

Manustamisviis ja -tee

Neelake kapslid alla koos klaasitäie veega. Te võite võtta neid koos toiduga või ilma. Ärge poolitage ega purustage kapsleid. Samuti ärge võtke kapslit, mis on läinud katki või pooleks. Vältige kokkupuudet kahjustunud kapslist välja tulnud pulbriga. Kui kapsel kogemata puruneb, peske kogu nahale sattunud pulber vee ja seebiga maha. Pulbri sattumisel silma või suhu loputage piirkonda hoolikalt rohke puhta veega.

Ravi kestab senikaua, kuni te vajate immuunsüsteemi pärssimist teile siirdatud organi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

Kui te võtate Myfenax'i rohkem, kui ette nähtud

Oluline on mitte võtta liiga palju kapsleid. Kui te võtate ettenähtust rohkem kapsleid või kui te arvate, et laps on võtnud teie kapsleid, siis pöörduge abi saamiseks lähima haigla traumatoloogia ja erakorralise meditsiini osakonda või arsti poole.

Kui te unustate Myfenax'i võtta

Kui te unustate mistahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub. Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Myfenax'i võtmise

Ärge lõpetage Myfenax'i võtmist, kui te tunnete ennast paremini. Oluline on võtta ravimit nii kaua, nagu arst on teile rääkinud. Myfenax'iga ravi lõpetamine võib suurendada riski teile siirdatud organi äratõukeks. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui märkate järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid, pidage kohe nõu oma arstiga, sest võite vajada kiiret arstiabi:

- teil tekib mõni infektsiooninäht, nt palavik või kurguvalu;
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks;
- teil tekib lööve; näo-, huulte, keele- või kõriturse koos hingamisraskusega: teil võib olla tõsine allergiline reaktsioon (nt anafülaksia, angioödem) ravimile;
- teie väljaheide on musta värvi või verine või kui te oksendate verd või kohvipaksu meenutavaid tumedaid osakesi. Need võivad olla mao või soolte verejooksu nähud.

Teatud kõrvaltoimete esinemissagedus oleneb siirdatud elundist, s.t mõni kõrvaltoime võib esineda sagedamini või harvemini, olenevalt sellest, kas seda ravimit on kasutatud teile siirdatud südame või neeru äratõukereaktsiooni ennetamiseks. Selguse huvides on iga kõrvaltoime alati lisatud loendisse selle suurima esinemissagedusega.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1-l kasutajal 10-st)

- bakteriaalsed, viirus- ja/või seennakkused
- raske nakkus, mis võib haarata kogu organismi
- vere valge-/punaliblede või vereliistakute arvu vähenemine, mis võib suurendada nakkuste, verevalumite, verejooksude, hingelduse ja nõrkuse tekkeriski
- nahaalune veritsus
- vere valgeliblede arvu suurenemine
- organismi liighappesus
- kõrge kolesterooli- ja/või lipiidisisaldus veres
- kõrge veresuhkruisisaldus
- kõrge kaaliumisisaldus veres, madal kaaliumi-, magneesiumi-, kaltsiumi ja/või fosfaadisisaldus veres
- kõrge kusi happesisisaldus veres, podagra
- rahutus, kummalised mõtted, aistingud ja teadvustasandid, depressioon, ärevus, magamisraskused

- suurenenud pinged lihastes, värisemine, unisus, pearinglus, peavalu, surin, torkimistunne või tuimus
- kiirenenud südame löögisagedus
- madal/kõrge vererõhk, veresoonte laienemine
- vedeliku kogunemine kopsu, hingeldus, köha
- kõhupuhitus
- oksendamise, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus
- kõhukinnisus, seedehäired, puhitus
- söögiisu vähenemine
- muutused erinevates laboratoorsetes näitajates
- maksapõletik, naha ja silmavalgete muutumine kollaseks
- nahakasvaja, lööve, akne
- lihaseõrnus
- liigesevalu
- neeruprobleemid
- veri uriinis
- palavik, külmatunne, valu, nõrkus- ja jõuetustunne
- vedelikupeetus organismis
- osa siseelundist või koest sopistub läbi nõrga koha kõhuseina lihastes
- lihasevalu, kaela- ja seljavalu

Sage (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10-st)

- nahavähk, mitte kantseroogenne nahakasvaja
- ebanormaalne ja liigne koekasv
- kõigi vererakkude arvu vähenemine
- lümfisõlmede healoomuline suurenemine, naha põletikulised muutused (pseudolümfoom)
- kehakaalu vähenemine
- kõrvalekalded mõttetöös
- krambid
- maitsetundlikkuse muutused
- veenis moodustuv verehüüve
- kõhu siseseina ja suuremat osa kõhuõõne elundeid katva koe põletik
- soolte ummistus
- käärsoolepõletik, mis põhjustab kõhuvalu või kõhulahtisust (mõnikord tingitud tsütomegaloviirusest), suu ja/või mao ja/või kaksteistsõrmiksoole haavand, mao, söögitoru ja/või suu ja huulte põletik
- rõhitised
- juuste väljalangemine
- halb enesetunne
- igemekoe ülemäärane kasv
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhu ja selja piirkonnas

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l kasutajal 100-st)

- algloomadest põhjustatud nakkused
- lümfikoe vohamine, sealhulgas pahaloomulised kasvaja
- vere punaliblede ebapiisav tootmine
- rasked luuüdihaigused
- lümfivedeliku kogunemine organismis
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laienenud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- antikehade arvu vähenemine veres
- teatavate vere valgeliblede arvu märkimisväärne vähenemine (võimalikud sümptomid on palavik, kõripõletik, sagedased nakkused) (agranulotsütoos)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- muutused peensoole siseseinas (soolehattude atroofia)
- pea- ja seljaaju katva membraani raske põletik
- südame ja selle klappide raske põletik
- bakteriaalsed nakkused, mis üldjuhul lõppevad raske kopsuhaigusega (tuberkuloos, atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon)
- raske neeruhaigus (BK-viirusega seotud nefropaatia)
- raske kesknärvisüsteemi haigus (JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia)
- teatavate vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia)
- teatud vere valgeliblede kujumuutus

Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Myfenax'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Myfenax sisaldab

- Toimeaine on mükofenolaatmofetiil.
Üks kapsel sisaldab 250 mg mükofenolaatmofetiili.
- Teised koostisosad on:
Kapsli sisu
Preželatiniseeritud maisitärklis
Povidoon K-30
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat
Kapsli kest
Kapsli kaas
Indigokarmiin (E132)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin
Kapsli keha
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin
Must tint, mis sisaldab: šellak, must raudoksiid (E172), propüleenglükool ja kaaliumhüdrosiid

Kuidas Myfenax välja näeb ja pakendi sisu

Kõvakapslid

Kapsli keha: karamellivärvi läbipaistmatu, millele on piki telge trükitud musta tindiga „250“.

Kapsli kaas: kahvatusinine läbipaistmatu, millele on piki telge trükitud musta tindiga „M“.

Myfenax 250 mg kõvakapslid on saadaval PVC/PVdC-alumiinium blistrites pakendi suurustes 100, 300 või 100 x 1 kapslit karbis ja hulgipakendites, mis sisaldavad 300 kapslit (3 pakki 100 kapsliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Tootjad

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid mükofenolaatmofetiil

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Myfenax ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Myfenax'i võtmist
3. Kuidas Myfenax'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Myfenax'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Myfenax ja milleks seda kasutatakse

Myfenax on ravim, mida kasutatakse immuunsuse aktiivsuse pärssimiseks.

Selle ravimi toimeaine on mükofenolaatmofetiil.

Myfenax'i kasutatakse, et hoida ära teie organismi ära tõukamast teile siirdatud neeru, südant või maksa. Seda kasutatakse kombinatsioonis teiste ravimitega, millel on sarnane funktsioon (st tsüklosporiin ja kortikosteroidid).

2. Mida on vaja teada enne Myfenax'i võtmist

HOIATUS!

Mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist. Kui olete fertiilses eas naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ning te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta.

Arst räägib teiega ja annab kirjaliku informatsiooni, eeskätt mükofenolaadi toime kohta veel sündimata lastele. Lugege informatsiooni tähelepanelikult ja järgige juhiseid.

Kui te ei saa nendest juhistest täielikult aru, paluge oma arstil neid uuesti selgitada enne mükofenolaadi võtmist. Vt ka lisateave antud lõigus pealkirjade „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“ ning „Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine“ all.

Myfenax'i ei tohi võtta

- kui olete mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui olete rasestuda võiv naine ja ei ole enne ravi alustamist teinud negatiivse tulemuse andnud rasedustesti, sest mükofenolaat põhjustab sünnidefekte ja raseduse katkemist;
- kui te olete rase või kavatsete rasestuda või arvate end olevat rase;
- kui te ei kasuta efektiivset rasestumisvastast vahendit (vt „Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine“);
- kui te toidate rinnaga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Myfenax'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Myfenaxi'ga ravi alustamist pidage otsekohe nõu oma arstiga:

- kui olete üle 65-aastane, sest teil võib olla suurem risk kõrvaltoimete, näiteks teatud viirusinfektsioonide, seedetrakti veritsuse või kopsuturse tekkeks võrreldes nooremate patsientidega
- kui teil tekivad mingisugused nakkushaiguse sümptomid (näiteks palavik, kurguvalu) või ootamatu verevalum ja/või verejooks
- kui teil esineb või on varem esinenud seedetrakti probleeme, näiteks maohaavandeid
- kui te planeerite rasedust või rasestute sel ajal, kui võtate või kui teie partner võtab Myfenax'i
- kui teil on pärilik ensüümpuudulikkus, näiteks Lesch-Nyhani või Kelley-Seegmilleri sündroom.

Myfenax nõrgestab teie organismi kaitsevõimet, mille tõttu suureneb risk nahavähi tekkeks. Vähendage kokkupuudet päikese- ja ultraviolet (UV)-kiirgusega, kandes vastavat riietust ja kasutades kõrge kaitsefaktoriga päikesekreemi.

Te ei tohi doonorina verd anda ravi ajal Myfenax'iga ja vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu. Mehed ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal Myfenax'iga ja vähemalt 90 päeva pärast ravi lõppu.

Lapsed ja noorukid

Myfenax'i kasutatakse lastel ja noorukitel (2...18-aastased), et vältida siirdatud neeru äratõukereaktsiooni organismi poolt.

Myfenax'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel (2...18-aastased) südame ja maksa siirdamise korral. Myfenax'i ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel, sest selle vanuserühma kohta olemasolevate piiratud ohutus- ja efektiivsusandmete põhjal ei saa annustamissoovitusi anda.

Muud ravimid ja Myfenax

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui te vastate jaatavalt mõnele järgnevale küsimusele, siis konsulteerige oma arstiga enne, kui hakkate kasutama Myfenax'i.

- Kas te võtate järgmiseid aineid sisaldavaid ravimeid:
 - asatiopriin või teised immunosupressandid (määratakse mõnikord patsientidele pärast siirdamisoperatsiooni),
 - kolestüramiin (kasutatakse kõrge kolesteroolitaseme alandamiseks),
 - rifampitsiin (antibiootikum),
 - antatsiidid või prootonpumba inhibiitorid (kasutatakse maohappega seotud probleemide, nt seedehäire korral),
 - fosfaate siduvad preparaadid (kasutatakse kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel fosfaatide imendumise vähendamiseks),
 - antibiootikumid (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks),
 - isavukonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks),
 - telmisartaan (kasutatakse kõrge vererõhu raviks),
 - või teised ravimid (kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid), millest teie arst ei ole teadlik?
- Kas teile on vaja manustada vaktsiine (elusvaktsiine)? Teie arst peab andma nõu, mis on teile näidustatud

Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine

Rasestumisvastased vahendid Myfenax'i kasutaval naistel

Kui olete fertiilses eas naine, peate ravi ajal Myfenax'ga kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit:

- enne kui alustate Myfenax'i võtmist;

- kogu ravi jooksul Myfenax'ga;
- 6 nädalat pärast seda, kui lõpetate Myfenax'i võtmise.

Rääkige arstiga teile kõige sobivamatest rasestumisvastastest meetoditest. Teile sobivaim meetod sõltub teie individuaalsest olukorrast. Eelistatav on kahe rasestumisvastase meetodi kasutamine samaaegselt, sest see vähendab soovimatu raseduse ohtu. **Võtke niipea kui võimalik ühendust oma arstiga, kui arvate, et rasestumisvastane vahend ei pruugi olla tõhus või kui olete unustanud rasestumisvastase pilli võtmata.**

Te ei saa rasestuda, kui teie kohta kehtib ükskõik milline järgnevalt loetletutest:

- te olete menopausi läbinud, st vähemalt 50 aasta vanune ning teie viimane menstruatsioon oli rohkem kui aasta tagasi (kui menstruatsioonid on ära jäänud vähiravi tõttu, esineb siiski rasestumise võimalus).
- teie munajuhad ja mõlemad munasarjad on kirurgiliselt eemaldatud (kahepoolne salpingo-ooforektoomia).
- teie emakas on kirurgiliselt eemaldatud (hüsterektoomia).
- teie munasarjade talitus on lakanud (enneaegne munasarjade puudulikkus, mida on kinnitanud spetsialist-günekoloog)
- teil esineb üks järgmistest harvaesinevatest kaasasündinud seisunditest, mille tõttu ei ole rasestumine võimalik: XY-genotüüp, Turneri sündroom või emaka agenees
- te olete laps või teismeline, kellel ei ole veel menstruatsioonid alanud.

Rasestumisvastased vahendid Myfenax'i kasutataval meestel

Olemasolevad andmed ei näita väärarengute või raseduse katkemise riski suurenemist, kui isa saab mükofenolaati. Kuid seda riski ei saa täielikult välistada. Ettevaatusabinõuna on teil või teie naissoost partneril soovitatav kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 90 päeva pärast Myfenax'i kasutamise lõpetamist.

Kui teil on plaanis eostada laps, räägib arst teile võimalikest ohtudest ja muudest ravivõimalustest.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Arst räägib teile ohtudest raseduse korral ja muudest võimalustest siirdatud elundi äratõukereaktsiooni vältimiseks, kui:

- te kavatsete rasestuda;
- teil jääb menstruatsioon vahele või te arvate, et teil on menstruatsioon vahele jäänud, või teil tekib ebatavaline menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust;
- te olete seksuaalvahekorras ilma efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutamata.

Kui te rasestute ravi ajal mükofenolaadiga, peate sellest otsekohe teavitama oma arsti. Jätkake siiski Myfenax'i kasutamist kuni arsti külastamiseni.

Rasedus

Mükofenolaat põhjustab raseduse katkemise (50%) ja raskete sünnidefektide (23...27%) väga suurt esinemissagedust. Kirjeldatud sünnidefektideks on kõrvade, silmade, näo (huule-suulaelõhe), sõrmede, südame, söögitoru (torujas elund, mis ühendab suuõõnt maoga), neerude ja närvisüsteemi arenguhäireid (näiteks *spina bifida* ehk lülilõhestumus (mille puhul lülisamba luud ei ole õigesti arenenud)). Teie lapsel võib tekkida üks või mitu eespool loetletud väärarengut.

Kui olete rasestuda võiv naine, peab enne ravi alustamist tehtud rasedustest andma negatiivse vastuse ja te peate järgima arstilt saadud nõuandeid raseduse vältimise kohta. Enne ravi alustamist võib arst soovida, et teeksite rohkem kui ühe rasedustesti, et välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ärge võtke Myfenax'i rinnaga toitmise ajal, sest ravim võib väikestes kogustes erituda rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Myfenax mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete unisust, tuimust või segasust, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega ning ärge juhtige autot ega töötage masinate või mehhanismidega enne, kui tunnete ennast paremini.

Myfenax sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Myfenax'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie ravi alustatakse ja jälgitakse arsti poolt, kes on spetsialiseerunud organite siirdamisele.

Tavaliselt võetakse Myfenax'i järgnevalt.

Neerusiirdamine

Täiskasvanud

Esimene annus võetakse 72 tunni jooksul pärast siirdamisoperatsiooni. Soovitatud ööpäevaseks annuseks on 4 tabletti (2 g toimeainet), mis võetakse kahe eraldi annusena. Hommikuti võetakse 2 tabletti ja õhtuti 2 tabletti.

Lapsed ja noorukid (2...18-aastased)

Lapsele määratud annus oleneb lapse suuruselt. Arst arvutab lapsele kõige sobivama annuse tema kehapindala (pikkuse ja kehakaalu) järgi. Soovitatud annus on 600 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Südamesiirdamine

Täiskasvanud

Esimene annus manustatakse 5 päeva jooksul pärast siirdamisoperatsiooni. Soovitatud ööpäevane annus on 6 tabletti (3 g toimeainet), mis võetakse kahe eraldi annusena. Hommikuti võetakse 3 tabletti ja õhtuti 3 tabletti.

Lapsed

Puuduvad andmed Myfenax'i kasutamise kohta siirdatud südamega lastel.

Maksa siirdamine

Täiskasvanud

Kui te olete võimeline ravimit suu kaudu manustama, võetakse esimene Myfenax'i suukaudne annus vähemalt 4 päeva pärast siirdamisoperatsiooni. Soovitavaks ööpäevaseks annuseks on 6 tabletti (3 g toimeainet), mis võetakse 2 eraldi annusena. Hommikuti võetakse 3 tabletti ja õhtuti 3 tabletti.

Lapsed

Puuduvad andmed Myfenax'i kasutamise kohta siirdatud maksaga lastel.

Manustamisviis ja -tee

Neelake tabletid alla koos klaasitäie veega. Te võite võtta neid tablette koos toiduga või ilma. Ärge poolitage ega purustage tablette.

Ravi kestab seni, kuni te vajate immuunsüsteemi pärssimist teile siirdatud organi äratõukereaktsiooni vältimiseks.

Kui te võtate Myfenax'i rohkem, kui ette nähtud

Oluline on mitte võtta liiga palju tablette. Kui te võtate ettenähtust rohkem tablette või kui te arvate, et laps on võtnud teie tablette, siis pöörduge abi saamiseks lähima haigla traumatoloogia ja erakorralise meditsiini osakonda või oma arsti poole.

Kui te unustate Myfenax'i võtta

Kui te unustate mistahes ajal oma ravimit manustada, siis võtke see sisse niipea kui teile meenub.

Edasi jätkake ravimi manustamist tavalistel aegadel.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Myfenax'i võtmise

Ärge lõpetage Myfenax'i võtmist, kui te tunnete ennast paremini. Oluline on võtta ravimit nii kaua, nagu arst on teile rääkinud. Myfenax' iga ravi lõpetamine võib suurendada riski teile siirdatud organi äratõukeks. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui arst on teile seda öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui märkate järgmiseid tõsiseid kõrvaltoimeid, pidage kohe nõu oma arstiga, sest võite vajada kiiret arstiabi:

- teil tekib mõni infektsiooninäht, nt palavik või kurguvalu;
- teil tekib ootamatu verevalum või verejooks;
- teil tekib lööve; näo-, huulte, keele- või kõriturse koos hingamisraskusega: teil võib olla tõsine allergiline reaktsioon (nt anafülaksia, angioödeem) ravimile;
- teie väljaheide on musta värvi või verine või kui te oksendate verd või kohvipaksu meenutavaid tumedaid osakesi. Need võivad olla mao või soolte verejooksu nähud.

Teatud kõrvaltoimete esinemissagedus oleneb siirdatud elundist, s.t mõni kõrvaltoime võib esineda sagedamini või harvemini, olenevalt sellest, kas seda ravimit on kasutatud teile siirdatud südame või neeru äratõukereaktsiooni ennetamiseks. Selguse huvides on iga kõrvaltoime alati lisatud loendisse selle suurima esinemissagedusega.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1-l kasutajal 10-st)

- bakteriaalsed, viirus- ja/või seennakkused
- raske nakkus, mis võib haarata kogu organismi
- vere valge-/punaliblede või vereliistakute arvu vähenemine, mis võib suurendada nakkuste, verevalumite, verejooksude, hingelduse ja nõrkuse tekkeriski
- nahaalune veritsus
- vere valgeliblede arvu suurenemine
- organismi liighappesus
- kõrge kolesterooli- ja/või lipiididesisaldus veres
- kõrge veresuhkrusisaldus
- kõrge kaaliumisisaldus veres, madal kaaliumi-, magneesiumi-, kaltsiumi ja/või fosfaadisisaldus veres
- kõrge kusihappesisaldus veres, podagra
- rahutus, kummalised mõtted, aistingud ja teadvustasandid, depressioon, ärevus, magamisraskused
- suurenenud pinget lihastes, värisemine, unisus, pearinglus, peavalu, surin, torkimistunne või tuimus
- kiirenenud südame löögisagedus
- madal/kõrge vererõhk, veresoonte laienemine
- vedeliku kogunemine kopsu, hingeldus, köha

- kõhupuhitus
- oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus
- kõhukinnisus, seedehäired, puhitus
- söögiisu vähenemine
- muutused erinevates laboratoorsetes näitajates
- maksapõletik, naha ja silmavalgete muutumine kollaseks
- nahakasvaja, lööve, akne
- lihaseõrkus
- liigesevalu
- neeruprobleemid
- veri uriinis
- palavik, külmatunne, valu, nõrkus- ja jõuetustunne
- vedelikupeetus organismis
- osa siseelundist või koest sopistub läbi nõrga koha kõhuseina lihastes
- lihasevalu, kaela- ja seljavalu

Sage (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10-st)

- nahavähk, mitte kantserogeenne nahakasvaja
- ebanormaalne ja liigne koekasv
- kõigi vererakkude arvu vähenemine
- lümfisõlmede healoomuline suurenemine, naha põletikulised muutused (pseudolümfoom)
- kehakaalu vähenemine
- kõrvalekalded mõttetöös
- krambid
- maitsetundlikkuse muutused
- veenis moodustuv verehüüve
- kõhu siseseina ja suuremat osa kõhuõõne elundeid katva koe põletik
- soolte ummistus
- käärsoolepõletik, mis põhjustab kõhuvalu või kõhulahtisust (mõnikord tingitud tsütomegaloviirusest), suu ja/või mao ja/või kaksteistsõrmiksoole haavand, mao, söögitoru ja/või suu ja huulte põletik
- rõhitised
- juuste väljalangemine
- halb enesetunne
- igemekoe ülemäärane kasv
- kõhunäärme põletik, mis põhjustab tugevat valu kõhu ja selja piirkonnas

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l kasutajal 100-st)

- algloomadest põhjustatud nakkused
- lümfikoe vohamine, sealhulgas pahaloomulised kasvaja
- vere punaliblede ebapiisav tootmine
- rasked luuüdihaigused
- vere punaliblede ebapiisav teke
- lümfivedeliku kogunemine organismis
- hingeldus, köha, mis võib olla tingitud bronhilaienemusest (seisund, mille puhul kopsutorud on ebanormaalselt laiunud) või kopsufibroosist (kopsukoe armistumine). Kui teil tekib püsiv köha või hingeldus, pidage nõu oma arstiga.
- antikehade arvu vähenemine veres
- teatavate vere valgeliblede arvu märkimisväärne vähenemine (võimalikud sümptomid on palavik, kõripõletik, sagedased nakkused) (agranulotsütoos)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- muutused peensoole siseseinas (soolehattude atroofia)
- pea- ja seljaaju katva membraani raske põletik
- südame ja selle klappide raske põletik

- bakteriaalsed nakkused, mis üldjuhul lõppevad raske kopsuhaigusega (tuberkuloos, atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon)
- raske neeruhaigus (BK-viirusega seotud nefropaatia)
- raske kesknärvisüsteemi haigus (JC-viirusega seotud progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia)
- teatavate vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia)
- teatud vere valgeliblede kujumuutus

Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui olete oma arstiga nõu pidanud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Myfenax'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Myfenax sisaldab:

- Toimeaine on 500 mg mükofenolaatmofetiil.
Üks tablett sisaldab 500 mg mükofenolaatmofetiili.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu
Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K-30
Magneesiumstearaat
Kroskarmelloosnaatrium

Tableti kate

Hüpromelloos (HPMC 2910)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (PEG 400)
Talk
Indigokarmiinalumiiniumlakk (E132)
Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

Kuidas Myfenax välja näeb ja pakendi sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid:

Kahvatu purpurpunase värvusega ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „M500“ ja mille teine külg on sile.

Myfenax 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval PVC/PVdC-alumiinium blistrites pakendi suurustes 50, 100, 150, 50 x 1 või 100 x 1 tabletti karbis ja hulgipakendites, mis sisaldavad 150 tabletti (3 karpi 50 tabletiga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Tootjad

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Alvogen ehf.
Sími: +354 5222900

Italia

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

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

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades olemasolevaid kirjandusest saadud andmeid mükofenoolhappe eritumise kohta rinnapiima, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et mükofenoolhappe eritumine rinnapiima on vähemalt põhjendatult võimalik. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhapet sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Olles vaadanud läbi ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovituste alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhappe kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et mükofenolaatmofetiili, mükofenoolhapet sisaldavate ravimpreparaatide kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.