

## 1. IME ZDRAVILA

Axympa 180 mg gastrorezistentne tablete  
Axympa 360 mg gastrorezistentne tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Axympa 180 mg gastrorezistentne tablete:

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 180 mg mikofenolne kisline (v obliki natrijevega mikofenolata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 13,9 mg (0,61 mmol) natrija

Axympa 360 mg gastrorezistentne tablete:

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 360 mg mikofenolne kisline (v obliki natrijevega mikofenolata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 27,9 mg (1,21 mmol) natrija

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

### **180 mg:**

Okrogle, bikonveksne, gastrorezistentne tablete limetino zelene barve z zaobljenim robom, z natisnjanim M1 s črnim črnilom na eni strani in prazne na drugi strani.

Opomba: Premer tablete je  $10,80 \pm 0,2$  mm.

### **360 mg:**

Okrogle, bikonveksne, gastrorezistentne tablete breskove barve z zaobljenim robom, z natisnjanim M2 s črnim črnilom na eni strani in prazne na drugi strani.

Opomba: Dolžina in širina tablete je  $17,50 \pm 0,2$  mm in  $10,35 \pm 0,2$  mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Axympa je indicirano v kombinaciji s ciklosporinom in kortikosteroidi za profilakso akutne zavrnitve presadka pri odraslih bolnikih, ki so prejeli alogeni ledvični presadek.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Axympa mora uvesti in vzdrževati ustrezno usposobljen specialist za presaditve organov.

Priporočeni odmerek je 720 mg dvakrat na dan (dnevni odmerek 1.440 mg). Po vsebnosti mikofenolne kisline (MPA) ta odmerek natrijevega mikofenolata ustreza 1 g mofetilmikofenolata, danega dvakrat na dan (dnevni odmerek 2 g).

Za dodatne podatke o ustreznih terapevtskih odmerkih natrijevega mikofenolata in mofetilmikofenolata glejte poglavji 4.4 in 5.2.

Pri *de novo* bolnikih je treba zdravilo Axympa uvesti v prvih 72 urah po presaditvi.

Zdravilo Axympa lahko bolnik jemlje s hrano ali brez nje. Bolniki si lahko izberejo eno ali drugo možnost, a se morajo izbrane možnosti držati (glejte poglavje 5.2).

Da bi se ohranila celovitost gastrozistentne prevleke, tablet zdravila Axympa ni dovoljeno drobiti.

Če je drobljenje tablete neizogibno, je treba preprečiti vdihovanje in neposreden stik prahu s kožo in sluznicami.

#### Otroci in mladostniki

O učinkovitosti in varnosti zdravila Axympa pri otrocih in mladostnikih ni dovolj podatkov. Na voljo so omejeni farmakokinetični podatki za pediatrične bolnike s presajenimi ledvicami (glejte poglavje 5.2).

#### Starejši

Priporočeni odmerek pri starejših bolnikih je 720 mg dvakrat na dan.

#### Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z zapoznelim postoperativnim nastopom delovanja presajene ledvice ni potrebno nikakršno prilagajanje odmerjanja (glejte poglavje 5.2).

Bolnike s hudo ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije  $<25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) je treba skrbno spremljati, njihov dnevni odmerek zdravila Axympa pa ne sme preseči 1.440 mg.

#### Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih po presaditvi ledvice in hudo jetrno okvaro ni potrebno nikakršno prilagajanje odmerjanja.

#### Zdravljenje med zavrnitveno reakcijo

Zavrnitev ledvičnega presadka ne povzroči sprememb farmakokinetike mikofenolne kisline (MPA); prilagajanje odmerjanja ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Axympa nista potrebni.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na natrijev mikofenolat, mikofenolno kislino ali mofetilmikofenolat ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Axympa je kontraindicirano za ženske, ki dojijo, in za ženske v rodni dobi (angl. WOCBP), ki ne uporabljajo zelo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Za podatke o uporabi zdravila v času nosečnosti in med dojenjem ter zahteve glede kontracepcije glejte poglavje 4.6.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri bolnikih, ki se zdravijo s shemami imunosupresivne terapije s kombinacijami več zdravil, med drugim tudi z zdravilom Axympa, je zvečana nevarnost nastanka limfoma in drugih malignih bolezni, še posebej kože (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je tveganje bolj povezano z intenzivnostjo in trajanjem imunosupresije kot z uporabo kakega določenega zdravila.

Splošen nasvet za zmanjševanje nevarnosti raka kože na najmanjšo možno mero je, naj bolnik omeji izpostavljanje sončni in ultravijolični svetlobi z uporabo zaščitnih oblačil in kreme za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem. Bolnikom, ki prejemajo zdravilo Axympa, je treba naročiti, naj zdravnika nemudoma obvestijo o vseh morebitnih znakih okužbe,

nepričakovanih podplutbah, krvavitvah ali kakršnih koli drugih znakov depresije kostnega mozga.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z imunosupresivi, med drugim tudi z zdravilom Axympa, obstaja povečano tveganje za oportunistične okužbe (bakterijske, glivične, virusne in parazitske), za smrtne okužbe in sepso (glejte poglavje 4.8). Med oportunistične okužbe sodijo z virusom BK povezana nefropatija in z virusom JC povezana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Te okužbe so večkrat povezane z veliko imunosupresivno obremenitvijo in lahko pripeljejo do resnih in celo smrtno nevarnih stanj, na katera morajo zdravniki pomisliti pri diferencialni diagnostiki pri bolnikih z zavrtjo imunostjo, pri katerih pride do slabšanja ledvične funkcije ali do nevroloških simptomov.

Pri bolnikih, ki so prejeli natrijev mikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o hipogamaglobulinemiji v povezavi s ponavljajočimi okužbami. V nekaterih od teh primerov je pri zamenjavi derivatov MPA z alternativnim imunosupresivom prišlo do normaliziranja serumskih vrednosti IgG. Pri bolnikih, ki prejema natrijev mikofenolat in imajo ponavljajoče okužbe, je potrebno spremljati vrednosti serumskih imunoglobulinov. V primeru trajne, klinično pomembne hipogamaglobulinemije je treba upoštevati ustrezne klinične ukrepe glede citotoksičnih učinkov, ki jih ima mikofenolna kislina na limfocite T in B.

Pri bolnikih, ki so prejeli natrijev mikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o bronhiektaziji. V nekaterih od teh primerov je pri zamenjavi derivatov MPA z drugim imunosupresivom prišlo do izboljšanja pri težavah z dihanjem. Tveganje za bronhiektazijo je lahko povezano s hipogamaglobulinemijo ali neposrednim učinkom na pljuča. Poročali so tudi o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, da se bolnike, ki imajo persistentne pljučne simptome, kot sta kašelj in dispneja, pregleda za kakršne koli znake osnovne intersticijske pljučne bolezni.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z derivati MPA (med katere sodita tudi mofetilmikofenolat in natrijev mikofenolat) v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi zdravili, so poročali o primerih čiste aplastične anemije (pure red cell aplasia - PRCA). Mehanizem povzročanja čiste aplastične anemije z derivati MPA ni znan. Čista aplastična anemija lahko izzveni po znižanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Da bi zmanjšali tveganje za zavrnitev presadka, je pri prejemnikih presadkov mogoče izvajati spremembe pri zdravljenju z zdravilom Axympa samo ob ustreznem nadzoru (glejte poglavje 4.8).

Bolnike, ki prejema zdravilo Axympa, je treba spremljati glede krvnih diskrazij (na primer nevtropenije ali anemije - glejte poglavje 4.8), ki bi lahko bile povezane s samo MPA, z drugimi sočasno uporabljanimi zdravili, z virusnimi okužbami ali s katero od kombinacij teh vzrokov. Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Axympa je treba pregledati celotno krvno sliko, in sicer v prvem mesecu enkrat na teden, v drugem in tretjem mesecu zdravljenja dvakrat na mesec, nato pa do konca prvega leta enkrat na mesec. Če pride do krvne diskrazije (na primer do nevtropenije z absolutno koncentracijo nevtrofilcev  $<1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  ali do anemije), je morda treba zdravljenje z zdravilom Axympa prekiniti ali zdravilo ukiniti.

Bolnike je treba opozoriti, da so lahko med zdravljenjem z MPA cepljenja manj učinkovita in da se je treba izogibati uporabi živih oslabljenih cepiv (glejte poglavje 4.5). Cepljenje proti gripi je lahko učinkovito. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Axympa, se morajo ravnati po nacionalnih smernicah za cepljenje proti gripi.

Ker derivate MPA povezujejo s povečano pogostostjo neželenih so pojavov na prebavilih, vključno z redkimi primeri ulceracij, krvavitv in perforacij v gastrointestinalnem traktu, je treba zdravilo Axympa uporabljati previdno pri bolnikih z aktivno resno boleznijo prebavil.

Priporočajo, da se zdravilo Axympa ne uporablja sočasno z azatioprinom, ker sočasne uporabe teh zdravil niso ovrednotili.

Mikofenolne kisline (v obliki natrijeve soli) in mofetilmikofenolata se ne sme kar povprek zamenjevati med seboj oziroma nadomeščati drugega z drugim, ker imata različna farmakokinetična profila.

Zdravilo Axympa so uporabljali v kombinaciji s kortikosteroidi in ciklosporinom.

Izkušnje s sočasno uporabo z indukcijskimi terapijami, na primer z anti-T-limfocitnim imunoglobulinom ali baziliksimumabom, so omejene. Učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila Axympa z drugimi imunosupresivnimi sredstvi (na primer s takrolimusom) niso proučevali.

Sočasna uporaba zdravila Axympa in zdravil, ki ovirajo enterohepatični obtok, na primer holestiramina ali aktivnega oglja, bi lahko povzročila subterapevtsko sistemsko izpostavljenost MPA in zmanjšano učinkovitost zdravila.

Zdravilo Axympa je zaviralec IMPDH (inozinmonofosfat dehidrogenaze), zato se mu je treba izogibati pri bolnikih z redkim dednim pomanjkanjem hipoksantin-gvanin fosforibozil transferaze (HGPRT), na primer pri bolnikih z Lesch-Nyhanovim in Kelley-Seegmillerjevimi sindromom.

Zdravljenja z zdravilom Axympa se ne sme uvesti, dokler bolnica ne dobi negativnega izvida nosečnostnega testa. Bolnice morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Axympa, med zdravljenjem in še šest tednov po prekinitvi zdravljenja z njim uporabljati učinkovito metodo kontracepcije (glejte poglavje 4.6).

Ena 180 mg gastrorezistentna tableta zdravila Axympa vsebuje 0,61 mmol (13,9 mg) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Ena 360 mg gastrorezistentna tableta zdravila Axympa vsebuje 1,21 mmol (27,9 mg) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Poročali so o naslednjih interakcijah med MPA in drugimi zdravili:

##### Aciklovir in ganciklovir

Nevarnosti za razvoj mielosupresije pri bolnikih, ki prejemajo tako zdravilo Axympa kot aciklovir ali ganciklovir, niso proučevali. Pri sočasni uporabi aciklovira/ganciklovira in zdravila Axympa je mogoče pričakovati zvišane koncentracije glukuronida mikofenolne kisline (MPAG) in aciklovira/ganciklovira, morda zaradi tekmovanja za tubulno sekrecijo. Ni verjetno, da bi bile spremembe farmakokinetike MPAG klinično pomembne pri bolnikih z zadostno funkcijo ledvic. V primeru ledvične okvare obstaja nevarnost za zvišanje plazemskih koncentracij MPAG in aciklovira/ganciklovira; treba se je ravnati po priporočilih za odmerjanje aciklovira/ganciklovira in bolnike skrbno opazovati.

##### Zdravila za zaščito želodca:

###### *Antacidi z magnezijevim in aluminijevim hidroksidom:*

Če so sočasno z zdravilom Axympa dali en sam odmerek antacida z magnezijevim oziroma aluminijevim hidroksidom, sta se vrednosti AUC in  $C_{max}$  za MPA zmanjšali za približno 37 % oziroma 25 %. Antacidi, ki vsebujejo magnezij in aluminij, se smejo uporabljati za intermitentno zdravljenje občasne dispepsije. Kronična, vsakodnevna uporaba antacidov, ki vsebujejo magnezij in aluminij, sočasno z zdravilom Axympa pa ni priporočljiva zaradi

nevarnosti za zmanjšano izpostavljenost mikofenolni kislini in s tem za zmanjšano učinkovitost.

#### Zaviralci protonске črpalke:

Pri zdravih prostovoljcih po sočasnem dajanju zdravila Axympa in pantoprazola v odmerku 40 mg dvakrat na dan v predhodnih štirih dneh niso opažali nobenih sprememb v farmakokinetiki MPA. Podatkov o uporabi visokih odmerkov drugih zaviralcev protonске črpalke ni.

#### Peroralna kontracepcijska sredstva

Študije medsebojnega delovanja med MMF (mofetil mikofenolat) in peroralnimi kontraceptivi ne kažejo nikakršnih interakcij. Glede na presnovni profil MPA ni pričakovati interakcij med zdravilom Axympa in peroralnimi kontraceptivi.

#### Holestiramin in zdravila, ki vežejo žolčne kisline

Pri sočasni uporabi zdravil ali terapij, ki lahko vežejo žolčne kisline, na primer vezalcev žolčnih kislin ali peroralnega aktivnega oglja, je potrebna previdnost, ker obstaja možnost, da se zmanjša izpostavljenost MPA in s tem tudi zmanjša učinkovitost zdravila Axympa.

#### Ciklosporin

V študijah na stabilnih bolnikih s presajenimi ledvicami odmerjanje zdravila Axympa v stanju ravnovesja ni vplivalo na farmakokinetiko ciklosporina. Znano je, da ciklosporin pri uporabi skupaj z mofetil mikofenolatom zmanjša izpostavljenost MPA. Pri sočasni uporabi z zdravilom Axympa lahko ciklosporin tudi zniža koncentracijo MPA (za približno 20 %, ekstrapolirano iz podatkov, dobljenih z mofetilmikofenolatom), vendar natančen obseg tega zmanjšanja ni znan, ker te interakcije niso proučevali. Ker pa so študije učinkovitosti opravili v kombinaciji s ciklosporinom, ta interakcija ne spreminja priporočenega odmerjanja zdravila Axympa. V primeru prekinitve ali ukinitve ciklosporina je treba ponovno ovrednotiti odmerjanje zdravila Axympa v odvisnosti od imunosupresijske sheme.

#### Takrolimus

V kalcinevrinski navzkrižni študiji na stabilnih bolnikih s presajenimi ledvicami so merili farmakokinetiko zdravila Axympa v stanju ravnovesja tako med zdravljenjem z zdravilom Neoral kot med zdravljenjem s takrolimusom. Srednja AUC za MPA je bila za 19 % večja (90 % IZ: -3, +47), srednja AUC za MPAG pa je bila za približno 30 % manjša (90 % IZ: 16, 42) med zdravljenjem s takrolimusom v primerjavi z zdravljenjem z zdravilom Neoral. Poleg tega se je variabilnost AUC za MPA pri posameznem bolniku podvojila pri prehodu z zdravljenja z zdravilom Neoral na zdravljenje s takrolimusom. Zdravniki morajo biti pozorni tako na povečanje AUC za MPA kot tudi njene variabilnosti in naj prilagajajo odmerjanje zdravila Axympa v skladu s kliničnim stanjem. Ob načrtovanem prehodu z enega na drugi kalcinevrinski zaviralec je potreben natančen klinični nadzor bolnika.

#### Živa atenuirana cepiva

Bolnikom z oslABLJENIM imunskim odzivom se ne sme dajati živih cepiv. Protitelesni odziv na druga cepiva je lahko zmanjšan.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Zdravljenja z zdravilom Axympa se ne sme uvesti, dokler bolnica ne dobi negativnega izvida nosečnostnega testa.

#### Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zelo učinkovito kontracepcijo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Axympa, med zdravljenjem in še šest mesecev po zadnjem odmerku zdravila Axympa.

Spolno aktivnim moškim se med zdravljenjem in še 13 tednov po zadnjem odmerku zdravila Axympa priporoča uporaba kondomov. Poleg tega se spolnim partnerkam teh bolnikov priporoča uporaba zelo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in še 13 tednov po zadnjem odmerku zdravila Axympa.

#### Nosečnost

Uporabe zdravila Axympa v času nosečnosti ne priporočajo in jo je treba omejiti le na primere, za katere ni na voljo nikakršnega drugačnega zdravljenja.

Podatki o uporabi zdravila Axympa med nosečnostjo so omejeni. Vendar so pri otrocih bolnic, ki so med nosečnostjo uporabljale mikofenolat, opisovali prirojene nepravilnosti, med drugim prirojene nepravilnosti ušesa, in sicer nepravilno oblikovano ali manjkajoče zunanje/srednje uho, volčje žrelo in zajčja ustnica, mikrognatija in kardiopatije. Pri bolnicah, ki so bile izpostavljene spojinam z mikofenolno kislino, so poročali o primerih spontanega splava. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

#### Dojenje

MPA se izloča v mleko doječih podgan. Ni znano, ali se zdravilo Axympa izloča v materino mleko pri človeku. Zaradi nevarnosti za resne neželene reakcije na MPA pri dojenih otrocih je zdravilo Axympa kontraindicirano pri doječih materah (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Pri ljudeh niso izvedli nobenih specifičnih študij, da bi ocenili učinke na plodnost. V študiji glede plodnosti pri podganjih samcih in samicah niso opažali nobenih učinkov do odmerka 40 mg/kg oziroma 20 mg/kg (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Glede na mehanizem delovanja, farmakokinetični profil zdravila in neželene učinke, o katerih so poročali, je tak vpliv malo verjeten.

### **4.8 Neželeni učinki**

Naslednji neželeni učinki obsegajo neželene reakcije na zdravilo iz kliničnih raziskav:

#### Maligne bolezni

Pri bolnikih, ki se zdravijo po imunosupresivnih terapevtskih shemah s kombinacijo različnih zdravil, vključno z MPA, se poveča nevarnost za nastanek limfomov in drugih malignih bolezni, še posebej kože (glejte poglavje 4.4). Do limfoproliferativne bolezni oziroma limfoma je prišlo pri 2 *de novo* bolnikih (0,9 %) in 2 bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju (1,3 %) med bolniki, ki so prejeli zdravilo Axympa do 1 leto. Nemelanomski karcinomi kože so se pojavili pri 0,9 % *de novo* bolnikov in 1,8 % bolnikov na vzdrževalnem zdravljenju med bolniki, ki so prejeli zdravilo Axympa do 1 leto; druge vrste malignih bolezni so se pojavile pri 0,5 % *de novo* bolnikov in 0,6 % bolnikov na vzdrževalnem zdravljenju.

#### Oportunistične okužbe

Pri vseh bolnikih s presajenimi organi se poveča nevarnost oportunističnih okužb; nevarnost se je povečevala s celotno imunosupresivno obremenitvijo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z

ledvičnimi presadki *de novo*, ki so prejeli zdravilo Axympa skupaj z drugimi imunosupresivi v kontroliranih kliničnih preskušanjih z bolniki po presaditvi ledvic, ki so jih spremljali 1 leto, so bile najpogostejše oportunistične okužbe okužba s citomegalovirusom (CMV), kandidoza in herpes simpleks. O okužbah s CMV (serologija, viremija ali bolezen) so poročali pri 21,6 % *de novo* bolnikov z ledvičnimi presadki in pri 1,9 % bolnikov z ledvičnimi presadki na vzdrževalnem zdravljenju.

#### Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je zaradi imunosupresije lahko tveganje za pojav neželenih reakcij na zdravilo na splošno večje.

#### Druge neželene reakcije na zdravilo

Spodnja preglednica 1 vsebuje neželene učinke zdravila, ki so mogoče ali verjetno povezani z zdravilom Axympa. O teh reakcijah so poročali v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki so prejeli zdravilo Axympa v odmerku 1.440 mg/dan skupaj s ciklosporinom v mikroemulziji in kortikosteroidi v obdobju 12 mesecev. Preglednica je sestavljena v skladu s skupinami organskih sistemov po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki so navedeni po naslednjih kategorijah:

zelo pogosti	( $\geq 1/10$ )
pogosti	( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
občasni	( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
redki	( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
zelo redki	( $< 1/10.000$ )

#### **Preglednica 1**

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	
zelo pogosti	virusne, bakterijske in glivične okužbe
pogosti	okužbe zgornjih dihal, pljučnica
občasni	okužba rane, sepsa*, osteomielitis*
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>	
občasni	kožni papilom*, bazalocelični karcinom*, Kaposijev sarkom*, limfoproliferativna bolezen, ploščatocelični karcinom*
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
zelo pogosti	levkopenija
pogosti	anemija, trombocitopenija
občasni	limfopenija*, nevtropenija*, limfadenopatija*
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	
občasni	anoreksija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen*, hiperholesterolemija*, hipofosfatemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	
občasni	nenavadne sanje*, nerealne zaznave*, nespečnost*
<b>Bolezni živčevja</b>	
pogosti	glavobol
občasni	tremor
<b>Očesne bolezni</b>	
občasni	konjunktivitis*, zamegljen vid*
<b>Srčne bolezni</b>	
občasni	tahikardija, prekatne ekstrasistole
<b>Žilne bolezni</b>	
občasni	limfokela*

<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	
pogosti	kašelj
občasni	kongestija pljuč*, piskanje v pljučih*, pljučni edem*
<b>Bolezni prebavil</b>	
zelo pogosti	driska
pogosti	napenjanje v trebuhu, bolečine v trebuhu, zaprtje, dispepsija, vetrovi, gastritis, navzea, bruhanje
občasni	občutljivost trebuha, gastrointestinalne krvavitve, spahovanje, zadah*, ileus*, razjede na ustnicah*, ezofagitis*, subileus*, spremenjena barva jezika*, suha usta*, bolezen gastroezofagealnega refluksa*, hiperplazija dlesni*, pankreatitis, zapora parotidnega duktusa*, peptični ulkus*, peritonitis*
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	
pogosti	nenormalni izvidi jetrnih testov
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	
občasni	alopecija
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	
občasni	artritis*, bolečine v hrbtenici*, mišični krči
<b>Bolezni sečil</b>	
pogosti	zvišana vrednost kreatinina v krvi
občasni	hematurija*, nekroza ledvičnih tubulov*, zožitev sečevoda
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	
občasni	impotenca*
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	
pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura
občasni	gripi podobna bolezen, edem spodnjih okončin*, bolečina, okorelost*, žeja*, šibkost*
<b>Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	
občasni	kontuzije*

\* sopojav, o katerem so poročali pri enem samem bolniku (od 372)

Opomba: Bolnike z ledvičnimi presadki so zdravili s 1.440 mg zdravila Axympta na dan v obdobjih do enega leta. Pri skupini bolnikov *de novo* in pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju po presaditvi so ugotovili podoben profil, čeprav je bila pri bolnikih na vzdrževalnem zdravljenju vidna tendenca k manjši incidenci.

Na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg, je bil izpuščaj ugotovljen kot neželen učinek zdravila.

Naslednje dodatne neželene učinke pripisujejo derivatom MPA kot učinek skupine:

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Poročali so o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni pri bolnikih, zdravljenih z natrijevim mikofenolatom v kombinaciji z drugimi imunosupresivi. Poročali so tudi o bronhiektaziji v kombinaciji z drugimi imunosupresivi.

Bolezni imunskega sistema:

Pri bolnikih, ki so prejeli natrijev mikofenolat v kombinaciji z drugimi imunosupresivi, so poročali o hipogamaglobulinemiji.

Bolezni prebavil:

kolitis, CMV gastritis, perforacija črevesa, želodčne razjede, razjede dvanajstnika.



#### Infekcijske in parazitske bolezni:

resne, smrtno nevarne okužbe, med drugimi tudi meningitis, infekcijski endokarditis, tuberkuloza in atipične okužbe z mikobakterijami. Pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresive, med katerimi je tudi zdravilo Axympa, so opisovali primere z virusom BK povezane nefropatije in z virusom JC povezane progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

nevtropenija, pancitopenija.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z derivati MPA, so poročali o primerih čiste aplastične anemije (pure red cell aplasia - PRCA) (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z derivati MPA, so opažali posamezne primere nepravilne zgradbe nevtrofilcev, vključno s pridobljeno anomalijo Pelger-Huet. Te spremembe niso povezane z moteno funkcijo nevtrofilcev. Navedene spremembe se lahko pri hematoloških preiskavah kažejo kot "pomik v levo" pri zrelosti nevtrofilcev, kar si je mogoče napačno razlagati kot znak okužbe pri bolnikih z zavrti imunostjo, kot so bolniki, ki prejemajo zdravilo Axympa.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali so o namernem oziroma nenamernem prevelikem odmerjanju zdravila Axympa, vendar pri vseh bolnikih ni prišlo do neželenih dogodkov, povezanih z zdravilom.

V tistih primerih prevelikega odmerjanja, pri katerih je prišlo do neželenih dogodkov, je šlo za dogodke, ki sodijo v okvir že znanih neželenih učinkov celotne skupine zdravil (večinoma za krvne diskrazije, sepso...) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Čeprav lahko z dializo odstranimo neaktivni presnovek MPAG, ni pričakovati, da bi na ta način odstranili klinično pomembne količine aktivne učinkovine MPA. To je v veliki meri posledica visoke stopnje vezave MPA na plazemske beljakovine – 97 %. Vežalci žolčnih kislin, na primer holestiramin, lahko z oviranjem enterohepatičnega obtoka MPA zmanjšajo sistemsko izpostavljenost MPA.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, ATC: L04AA06

MPA je močan, selektiven, nekompetitiven in reverzibilen zaviralec inozinmonofosfat dehidrogenaze in zato zavira pot sinteze gvanozinskih nukleotidov *de novo* brez vgradnje v DNA. Ker je proliferacija limfocitov T in B bistveno odvisna od *de novo* sinteze purinov, medtem ko lahko druge vrste celic uporabljajo že prej rabljene purine, ima MPA močnejše citostatične učinke na limfocite kot na druge celice.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Natrijev mikofenolat se po peroralni uporabi obsežno absorbira. V skladu z njegovo gastrozistentno zgradbo obloge je bil čas do najvišje koncentracije ( $T_{max}$ ) MPA približno 1,5-2 uri. Približno 10 % vseh jutranjih farmakokinetičnih profilov je pokazalo podaljšan  $T_{max}$ , včasih za več ur, brez pričakovanja kakršnega koli vpliva na 24-urno/dnevno izpostavljenost MPA.

Pri stabilnih bolnikih z ledvičnimi presadki na imunosupresiji na podlagi ciklosporina se je v prebavilih absorbiralo 93 % MPA, absolutna biološka uporabnost MPA pa je bila 72 %. Farmakokinetika zdravila Axympa je sorazmerna odmerku in je linearna v proučevanem razponu odmerkov med 180 in 2.160 mg.

V primerjavi s stanjem na tešče zaužitje enkratnega odmerka 720 mg zdravila Axympa z zelo mastnim obrokom (55 mg maščob, 1.000 kalorij) ni vplivalo na sistemsko izpostavljenost MPA (AUC), ki je najpomembnejši farmakokinetični parameter glede učinkovitosti zdravila. Za 33 % pa se je znižala največja koncentracija MPA ( $C_{max}$ ). Poleg tega sta se  $T_{lag}$  in  $T_{max}$  podaljšala povprečno za 3-5 ur, več bolnikov pa je imelo  $T_{max}$  daljši od 15 ur. Učinek hrane na zdravilo Axympa lahko povzroči prekrivanje absorpcije zdravila iz enega intervala med dvema odmerkoma v naslednjega, vendar se ni izkazalo, da bi bil ta učinek klinično pomemben.

### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen MPA v stanju dinamičnega ravnovesja je 50 litrov. Tako mikofenolna kislina kot glukuronid mikofenolne kisline sta v veliki meri vezana na beljakovine (prva 97 % in drugi 82 %). Koncentracija proste MPA se lahko poveča, če se zmanjša število beljakovinskih vezavnih mest (uremija, jetrna odpoved, hipoalbuminemija, sočasna uporaba zdravil, ki se v veliki meri vežejo na beljakovine). To lahko poveča tveganje za pojav z MPA povezanih neželenih učinkov.

### Eliminacija

Razpolovna doba MPA je približno 12 ur, očistek pa 8,6 l/h.

### Presnova

MPA presnavlja predvsem encim glukuroniltransferaza, tako da nastaja fenolni glukuronid MPA, glukuronid mikofenolne kisline (MPAG). MPAG je prevladujoči presnovek MPA in ne kaže biološke aktivnosti. Pri stabilnih bolnikih z ledvičnim presadkom na imunosupresiji s ciklosporinom se približno 28 % peroralnega odmerka zdravila Axympa spremeni v MPAG s predsistemsko presnovo. Razpolovna doba MPAG je daljša od razpolovne dobe MPA, približno 16 ur, njegov očistek pa je 0,45 l/h.

### Izločanje

Čprav so v urinu prisotne zanemarljive količine MPA (<1,0 %), se večina MPA odstrani z urinom v obliki MPAG. MPAG, izločen v žolč, je na voljo črevesni flori za dekonjugacijo. MPA, ki nastane pri tej dekonjugaciji, se lahko nato reabsorbira. Približno 6-8 ur po odmerku zdravila Axympa lahko izmerimo drugi vrh koncentracije MPA, ki se ujema z reabsorpcijo dekonjugirane MPA. Za pripravke MPA je značilno, da je variabilnost najnižjih koncentracij MPA velika. Pri približno 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Axympa, so zjutraj opažali

visoko najnižjo koncentracijo ( $C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$ ). Kljub temu, rezultati študij kažejo, da je v stanju dinamičnega ravnovesja (v času 0-12 ur), variabilnost AUC vrednosti nižja kot za ustrezne vrednosti najnižjih koncentracij ( $C_{\text{najnižja}}$ ). AUC je pokazatelj celokupne izpostavljenosti zdravilu.

Farmakokinetika pri bolnikih z ledvičnim presadkom na imunosupresiji s ciklosporinom  
Preglednica 2 kaže povprečne vrednosti farmakokinetičnih parametrov za MPA po zaužitju zdravila Axympa. V zgodnjem popresaditvenem obdobju sta bili povprečna AUC za MPA in povprečna  $C_{\text{max}}$  za MPA približno za pol manjši od vrednosti, izmerjenih šest mesecev po presaditvi.

## Preglednica 2

**Povprečja (SD) farmakokinetičnih parametrov MPA po peroralni uporabi zdravila Axympa pri bolnikih s presajeno ledvico na imunosupresiji s ciklosporinom**

Odrasli kronično, večkratno odmerjanje 720 mg dvakrat na dan <b>(študija ERLB 301)</b> n=48	<b>Odmerek</b>	<b>T<sub>max</sub>*</b> (h)	<b>C<sub>max</sub></b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	<b>AUC 0-12</b> ( $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ )
14 dni po presaditvi	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 mesece po presaditvi	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 mesecev po presaditvi	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Odrasli kronično, večkratno odmerjanje 720 mg dvakrat na dan 18 mesecev po presaditvi <b>(študija ERLB 302)</b> n=18	<b>Odmerek</b>	<b>T<sub>max</sub>*</b> (h)	<b>C<sub>max</sub></b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	<b>AUC 0-12</b> ( $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ )
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Pediatrični bolniki 450 mg/m <sup>2</sup> enkratni odmerki <b>(študija ERL 0106)</b> n=16	<b>Odmerek</b>	<b>T<sub>max</sub>*</b> (h)	<b>C<sub>max</sub></b> ( $\mu\text{g/ml}$ )	<b>AUC 0-∞</b> ( $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ )
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* mediane vrednosti

### Ledvična okvara

Farmakokinetika MPA je bila videti nespremenjena v celotnem razponu od normalnega delovanja ledvic do popolne odsotnosti delovanja ledvic. Nasprotno pa se je izpostavljenost MPAG povečevala z zmanjševanjem delovanja ledvic. Izpostavljenost MPAG je bila približno 8-krat večja v razmerah anurije. Hemodializa ni vplivala na očistek MPA in MPAG. Tudi vrednost proste MPA se lahko pomembno poveča v primeru ledvične odpovedi. To je lahko posledica zmanjšane vezave MPA na plazemske beljakovine v primeru visoke koncentracije sečnine v krvi.

### Jetrna okvara

Pri prostovoljcih z alkoholno cirozo je parenhimska bolezen jeter razmeroma malo vplivala na procese glukuronidacije MPA v jetrih. Učinki jetrne bolezni na ta proces so verjetno odvisni od posamezne bolezni. Vendar pa lahko bolezen jeter s prevladujočo biliarno okvaro, na primer biliarna ciroza jeter, pokaže drugačen učinek.

### Otroci in mladostniki

O uporabi zdravila Axympa pri otrocih in mladostnikih so na voljo omejeni podatki. V preglednici 2 zgoraj so prikazana povprečja (SD) farmakokinetičnih parametrov MPA za stabilne pediatrične bolnike z ledvičnimi presadki (stare 5-16 let) na imunosupresiji na podlagi ciklosporina. Srednja vrednost AUC za MPA pri odmerku 450 mg/m<sup>2</sup> je bila podobna tisti, ki so jo izmerili pri odraslih z odmerkom 720 mg zdravila Axympa. Srednji navidezni očistek MPA je bil približno 6,7 l/h/m<sup>2</sup>.

### Spol

V farmakokinetiki zdravila Axympa ni klinično pomembnih razlik med spoloma.

### Starejši

Farmakokinetika zdravila pri starejših ni uradno proučena. Ni videti, da bi se izpostavljenost MPA klinično pomembno spreminjala s starostjo.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Primarna organa, prizadeta v študijah toksičnosti večkratnih odmerkov, opravljenih z natrijevim mikofenolatom pri podganah in miših, sta bila hematopoetični in limfoidni sistem. Pri glodalcih, ki so jim dajali MPA, so ugotavljali, da je aplastična regenerativna anemija toksični učinek, zaradi katerega je treba znižati odmerjanje. Pri pregledu diferencialne slike razmaza kostnega mozga se je pokazalo, da gre za izrazito zmanjšanje števila eritroidnih celic (polikromatskih eritroblastov in normoblastov), opazali so tudi od odmerka odvisno povečanje vranice in povečan obseg ekstramedularne hematopoeze. Ti učinki so se pojavili pri ravneh sistemske izpostavljenosti, ki so bile enakovredne ali manjše od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku 1,44 g zdravila Axympa na dan pri bolnikih s presajeno ledvico.

Učinke na prebavila so ugotovili pri psih pri ravneh sistemske izpostavljenosti, ki so bile enakovredne ali manjše od klinične izpostavljenosti pri priporočenih odmerkih.

Zdi se, da se neklinični profil toksičnosti mikofenolne kisline (v obliki natrijeve soli) ujema z neželenimi učinki, opaženimi v kliničnih preskušanjih pri ljudeh, ki sedaj nudijo bolj relevantne podatke o varnosti zdravila za to populacijo bolnikov (glejte poglavje 4.8).

Trije testi genotoksičnosti (test mišjega limfoma *in vitro*, mikronukleusni test na celicah kitajskega hrčka V79 in mikronukleusni test na mišjem kostnem mozgu *in vivo*) so pokazali nevarnost, da mikofenolna kislina povzroči kromosomske aberacije. Ti učinki so lahko povezani s farmakodinamičnim mehanizmom delovanja zdravila, t.j. z zavoro sinteze nukleotidov v občutljivih celicah. Drugi testi *in vitro* za odkrivanje genskih mutacij niso pokazali genotoksičnosti.

Pri podganah in miših mikofenolna kislina (v obliki natrijeve soli) ni bila tumorogena. Največji odmerek, ki so ga preskusili v študijah kancerogenosti na živalih, je povzročil sistemsko izpostavljenost (AUC ali C<sub>max</sub>), ki je bila približno 0,6-5-krat večja od tiste, ki so jo ugotovili pri bolnikih s presajeno ledvico pri priporočenem kliničnem odmerku 1,44 g/dan.

Mikofenolna kislina (v obliki natrijeve soli) ni vplivala na plodnost podganjih samcev ali samic do odmerkov, pri katerih so opazili splošno toksičnost in embriotoksičnost.

V teratološki študiji, opravljeni z mikofenolno kislino (v obliki natrijeve soli) pri podganah z majhnim odmerkom (1 mg/kg), so opazili malformacije pri potomstvu, med drugim

anoftalmijo, eksencefalijo in popkovno kilo. Sistemska izpostavljenost pri tem odmerku predstavlja eno dvajsetino klinične izpostavljenosti pri odmerku zdravila Axympa 1,44 g/dan (glejte poglavje 4.6).

V raziskavi prenatalnega in postnatalnega razvoja na podganah je mikofenolna kislina (v obliki natrijeve soli) povzročala razvojne zaostanke (nepravilen zenični refleks pri samicah in ločevanje prepucija pri samcih) pri najvišjem odmerku 3 mg/kg, ki je sprožil tudi razvojne nepravilnosti.

V testu fototoksičnosti 3T3 NRU *in vitro* je mikofenolna kislina (v obliki natrijeve soli) kazala možnost fototoksičnega delovanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro

mikrokristalna celuloza (E460)  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
povidon K30 (E1201)  
smukec (E553b)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Obloga

##### **180 mg:**

metakrilna kislina - etilakrilat kopolimer (1:1),  
smukec (E553b),  
titanov dioksid (E171),  
trietil citrat (E1505),  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551),  
natrijev hidrogenkarbonat (E500),  
rumeni železov oksid (E172),  
indigotin (E132),  
natrijev lavrilsulfat (E487).

##### **360 mg:**

metakrilna kislina - etilakrilat kopolimer (1:1),  
smukec (E553b),  
titanov dioksid (E171),  
trietil citrat (E1505),  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551),  
natrijev hidrogenkarbonat (E500),  
rumeni železov oksid (E172),  
rdeči železov oksid (E172),  
natrijev lavrilsulfat (E487).

#### Natis

šelak, delno zaestren (E904),  
črni železov oksid (E172),  
propilenglikol (E1520).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so pakiranje v pretisne omote aluminij-aluminij z 10 tabletami na pretisni omot s pakiranj po 20 (samo 180 mg), 50, 100, 120 in 250 tablet na škatlo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Tablet zdravila Axympa se ne sme drobiti, da se ohrani nepoškodovana gastrorezistentna obloga (glejte poglavje 4.2).

Mikofenolna kislina je pokazala teratogeno delovanje (glejte poglavje 4.6). Če je drobljenje tablete neizogibno, je treba preprečiti vdihovanje in neposreden stik prahu s kožo in sluznicami.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/14/01025/001-009

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 08.05.2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

09.09.2015