

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axympa, 180 mg, tabletki dojelitowe

Axympa, 360 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Axympa, 180 mg, tabletki dojelitowe:

Każda tabletki dojelitowa zawiera 180 mg kwasu mykofenolowego (w postaci sodu mykofenolanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu każda tabletki dojelitowa zawiera 13,9 mg (0,61 mmol) sodu.

Axympa, 360 mg, tabletki dojelitowe:

Każda tabletki dojelitowa zawiera 360 mg kwasu mykofenolowego (w postaci sodu mykofenolanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu każda tabletki dojelitowa zawiera 27,9 mg (1,21 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

#### **180 mg:**

okrągłe, obustronnie wypukłe o ściętych krawędziach tabletki dojelitowe koloru żółto-zielonego z czarnym nadrukiem M1 po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Średnica tabletki:  $10,80 \pm 0,2$  mm.

#### **360 mg:**

podłużne, obustronnie wypukłe tabletki dojelitowe koloru brzoskwiniowego z czarnym nadrukiem M2 po jednej stronie i gładkie po drugiej.

Długość i szerokość tabletki:  $17,50 \pm 0,2$  mm i  $10,35 \pm 0,2$  mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Axympa jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklosporyną i kortykosteroidami w profilaktyce ostrego odrzucania przeszczepu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Axympa powinien rozpoczyna i kontynuowa lekarz doświadczony w prowadzeniu pacjentów po przeszczepieniu narządów.

## Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 720 mg podawane dwa razy na dobę (dawka dobową 1440 mg). Ta dawka sodu mykofenolanu odpowiada 1 g mykofenolanu mofetylu podawanego dwa razy na dobę (dawka dobową 2 g) w przeliczeniu na zawartość kwasu mykofenolowego (ang. mycophenolic acid, MPA).

W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących odpowiednich dawek leczniczych mykofenolanu sodu i mykofenolanu mofetylu, patrz punkt 4.4 i 5.2.

U pacjentów po przeszczepieniu *de novo*, podawanie produktu leczniczego Axympa należy rozpocząć w ciągu 72 godzin po transplantacji.

### *Dzieci i młodzież*

Brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Axympa u dzieci i młodzieży. Dostępne są ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki w populacji dzieci poddanych przeszczepieniu nerek (patrz punkt 5.2).

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka to 720 mg dwa razy na dobę.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Brak konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów z opóźnioną czynnością przeszczepionej nerki po operacji (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego  $GFR < 25 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) powinni być starannie monitorowani, a dawka dobową produktu leczniczego Axympa nie powinna być większa niż 1 440 mg.

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Brak konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z przeszczepem nerki i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

### *Leczenie w przypadku odrzucania przeszczepu*

Odrzucanie przeszczepionej nerki nie powoduje zmian farmakokinetyki kwasu mykofenolowego (MPA); nie ma zatem konieczności zmiany dawkowania lub odstawienia produktu leczniczego Axympa.

## Sposób podawania

Stosowanie doustne

Axympa można przyjmować z jedzeniem lub bez. Pacjenci mogą wybrać jedną z możliwości, jednak ważne jest, by przestrzegali raz przyjętego sposobu stosowania (patrz punkt 5.2).

*Zalecane środki ostrożności podczas obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego podawania.*

Tabletek Axympa nie należy kruszyć, aby nie doszło do naruszenia otoczki zabezpieczającej przed działaniem soku żołądkowego.

Jeśli konieczne jest rozkruszenie tabletki Axympa należy unikać wdychania proszku lub bezpośredniego kontaktu proszku ze skórą czy błoną śluzową. Jeżeli dojdzie do takiego kontaktu, należy dokładnie umy

skórę wodą z mydłem, oczy należy przemy

zwykłą wodą. Jest to ważne ze względu na teratogenne działanie mykofenolanu.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Nie należy podawa
- mykofenolanu kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują metod antykoncepcyjnych o wysokiej skuteczności (patrz punkt 4.6).
- Leczenia mykofenolanem u kobiety w wieku rozrodczym nie można rozpocząć bez uzyskania wyniku testu ciążyowego, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie leku podczas ciąży (patrz punkt 4.6).
- Mykofenolanu nie należy stosowa
- podczas ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu (patrz punkt 4.6).
- Mykofenolan nie powinien by
- podawany kobietom karmiącym piersią (patrz punkt 4.6).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci otrzymujący skojarzone leczenie immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy Axympa są w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry (patrz punkt 4.8). Ryzyko rozwoju tych zmian wydaje się mieć związek ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, nie zaś z zastosowaniem konkretnego produktu leczniczego. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia raka skóry należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV, osłaniając skórę odzieżą ochronną i stosując krem z wysokim filtrem ochronnym.

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Axympa powinni zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłaszania wszelkich objawów zakażenia, niespodziewanego wystąpienia siniaków, krwawienia lub innych objawów zahamowania czynności szpiku kostnego.

Pacjenci stosujący leki immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy Axympa, są w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz wywołanych przez pierwotniaki), zakażeń zakończonych zgonem i posocznicy (patrz punkt 4.8). Wśród zakażeń oportunistycznych jest nefropatia związana z zakażeniem wirusem BK i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) związana z zakażeniem wirusem JC. Zakażenia te często mają związek z dużą, całkowitą siłą immunosupresji i mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych stanów, które powinny być brane pod uwagę przez lekarzy w diagnostyce różnicowej u pacjentów poddanych immunosupresji z pogarszającą się czynnością nerek lub objawami neurologicznymi.

Istnieją doniesienia o hipogammaglobulinemii związanej z nawracającymi infekcjami u pacjentów otrzymujących sodu mykofenolan w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych z tych przypadków zmiana z pochodnych MPA na inny immunosupresant powodowało powrót IgG do normalnych poziomów w surowicy. U pacjentów otrzymujących sodu mykofenolan, u których wystąpiły infekcje nawracające należy mierzyć poziom immunoglobulin w surowicy. W przypadku utrzymującej się, istotnej klinicznie hipogammaglobulinemii należy rozważyć wdrożenie odpowiedniego działania klinicznego biorąc pod uwagę silny efekt cytostatyczny, jak kwas mykofenolanowy wywiera na limfocyty T i B.

Istnieją raporty dotyczące rozstrzenia oskrzeli u dorosłych i dzieci otrzymujących sodu mykofenolan w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. W niektórych przypadkach zmiana z

pochodnych MPA na inny immunosupresant powodowała poprawę objawów ze strony układu oddechowego. Ryzyko rozstrzenia oskrzeli może mieć związek z hipogammaglobulinemią lub z bezpośrednim wpływem na płuca. Istnieją także pojedyncze doniesienia dotyczące śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpiły trwałe objawy ze strony płuc, takie jak kaszel i duszność, zaleca się badanie pod kątem śródmiąższowej choroby płuc.

Donoszono o przypadkach wybiórczej aplazji układu czerwonych krwinek (ang. PRCA - *pure red cell aplasia*) u pacjentów leczonych pochodnymi MPA, (które obejmują mykofenolan mofetylu i mykofenolan sodu) w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym. Mechanizm wywoływania PRCA przez pochodne MPA jest nieznan. PRCA może ustąpić po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia. W trakcie zmian w leczeniu produktem leczniczym Axympa należy dokładnie obserwować biorców przeszczepów w celu zminimalizowania ryzyka odrzucenia przeszczepu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Axympa powinni być monitorowani w kierunku nieprawidłowego obrazu krwi obwodowej (np. neutropenii lub niedokrwistości – patrz punkt 4.8), który może mieć związek z przyjmowaniem samego MPA, innych leków, z zakażeniami wirusowymi lub współistnieniem tych czynników.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Axympa należy wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi raz w tygodniu podczas pierwszego miesiąca leczenia, dwa razy w miesiącu w drugim i trzecim miesiącu leczenia, a następnie raz w miesiącu do końca pierwszego roku terapii.

Jeśli u pacjenta wystąpi nieprawidłowy obraz krwi (np. neutropenia z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  lub niedokrwistość) może być konieczne przerwanie lub całkowite zaprzestanie stosowania produktu leczniczego Axympa.

Należy poinformować pacjentów, że w trakcie leczenia MPA skuteczność szczepień może być zmniejszona oraz, że należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek (patrz punkt 4.5). Pomocne może być stosowanie szczepień przeciwko wirusowi grypy. Lekarze powinni przestrzegać krajowych wytycznych dotyczących szczepień przeciwko wirusowi grypy.

Stosowanie pochodnych MPA wiązało się ze zwiększoną częstością występowania działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym niezbyt częstych przypadków owrzodzeń, krwawień i perforacji. Z tego względu należy stosować ze szczególną ostrożnością produkt leczniczy Axympa u pacjentów z czynną, ciężką chorobą układu pokarmowego.

Zaleca się, by nie podawać produktu leczniczego Axympa jednocześnie z azatiopryną, ponieważ równoczesne stosowanie tych leków nie zostało zbadane.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) i mykofenolan mofetylu nie powinny być bez rozróżnienia wzajemnie zastępowane, ponieważ mają różny profil farmakokinetyczny.

Produkt leczniczy Axympa podawano w skojarzeniu z kortykosteroidami i cyklosporyną.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące jednoczesnego jego stosowania wraz z terapią indukcyjną, taką jak globulina antylimfocytarna lub bazyliksymab. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Axympa z innymi lekami o działaniu immunosupresyjnym (np. takrolimusem) nie zostało zbadane.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Axympa z lekami wpływającymi na krążenie jelitowo-wątrobowe, takimi jak cholestyramina lub węgiel aktywowany może spowodować zmniejszenie wartości AUC (pole pod krzywą) kwasu mykofenolowego do poziomu poniżej stężenia terapeutycznego i zmniejszyć jego skuteczność.

Axympa jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu), dlatego należy unikać jego stosowania u pacjentów z rzadko występującym dziedzicznym niedoborem fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (ang. HPRT - *hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase*), np. w zespole Lesch-Nyhana i Kelly-Seegmillera.

Nie należy rozpoczynać leczenia mykofenolanem przed uzyskaniem negatywnego wyniku testu ciążowego. Przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem, w trakcie terapii, a także przez 6 tygodni po zakończeniu leczenia należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

#### Działanie teratogenne

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka. Po narażeniu na MMF w czasie ciąży zgłaszano przypadki samoistnych poronień (na poziomie 45-49%) i wady wrodzone (szacowany poziom 23-27%). Z tego względu produkt Axympa jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywnej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o ryzyku i postępować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.6 (np. metody antykoncepcji, testy ciążowe) przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia produktem Axympa. Lekarz powinien upewnić się, że kobiety i mężczyźni przyjmujący mykofenolan zdają sobie sprawę z ryzyka szkodliwego wpływu na dziecko, z konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji oraz natychmiastowej konsultacji z lekarzem, w razie podejrzenia ciąży.

#### Antykoncepcja (patrz punkt 4.6)

Ze względu na potencjalnie genotoksyczne i teratogenne działanie produktu Axympa, kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia produktem Axympa, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu powinny stosować jednocześnie dwie skuteczne metody antykoncepcji, chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia (patrz punkt 4.5). Seksualnie aktywni mężczyźni powinni używać prezerwatyw podczas leczenia oraz przez przynajmniej 90 dni po jego zakończeniu. Zalecenie to dotyczy zarówno mężczyzn z zachowaną płodnością, jak i mężczyzn poddanych wazektomii, ponieważ ryzyko związane z przeniesieniem płynu nasiennego ich również dotyczy. Ponadto, partnerki pacjentów powinny stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez łącznie 90 dni od otrzymania ostatniej dawki produktu Axympa.

#### Materiały edukacyjne

Aby pomóc pacjentom uniknąć narażenia płodu na mykofenolan i dostarczy dodatkowe ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, podmiot odpowiedzialny przygotowuje materiały edukacyjne dla przedstawicieli służby zdrowia. Materiały edukacyjne będą też służyć wzmocnieniu ostrzeżeń przed teratogennym działaniem mykofenolanu, dostarczą porad dotyczących antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i zaleceń dotyczących konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz powinien przekazać kobietom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej, pełną informację o ryzyku związanym z teratogennością i o środkach zapobiegania ciąży.

#### Dodatkowe środki ostrożności

Pacjenci nie powinni oddawać krwi podczas leczenia lub przez co najmniej 6 tygodni po zaprzestaniu

stosowania mykofenolanu. Mężczyźni nie powinni oddawa nasienia w trakcie leczenia ani w ciągu 90 dni po zaprzestaniu stosowania mykofenolanu.

Każda tabletkowa dojelitowa produktu leczniczego Axympa, 180 mg zawiera 0,61 mmol (13,9 mg) sodu, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Każda tabletkowa dojelitowa produktu leczniczego Axympa, 360 mg zawiera 1,21 mmol (27,9 mg) sodu, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Pomiędzy kwasem mykofenolowym (MPA), a innymi lekami opisywano następujące interakcje:

##### Acyklowir i gancyklowir

Potencjalne działanie hamujące na szpik kostny u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Axympa jednocześnie z acyklowirem lub gancyklowirem nie zostało zbadane. Należy spodziewać się zwiększenia stężenia glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG) oraz acyklowiru/gancyklowiru, gdy leki te są stosowane jednocześnie z produktem leczniczym Axympa. Zwiększenie to jest prawdopodobnie skutkiem konkurowania obu substancji o sekrecję kanalikową. Jest mało prawdopodobne, aby zmiany w farmakokinetyce MPAG miały znaczenie kliniczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W przypadku zaburzenia czynności nerek, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia MPAG i acyklowiru/gancyklowiru w osoczu; należy wówczas stosować się do odpowiednich zaleceń dotyczących dawkowania acyklowiru/gancyklowiru i starannie monitorować pacjentów.

##### Leki gastroprotekcyjne

###### *Leki zobojętniające, zawierające związki magnezu i glinu*

AUC i wartości  $C_{max}$  dla MPA zmniejszyły się odpowiednio o około 37% i 25%, po podaniu pojedynczej dawki leków zobojętniających, zawierających związki magnezu i glinu z produktem leczniczym Axympa. Wspomniane związki magnezu i glinu można stosować z przerwami w leczeniu sporadycznie występującej niestrawności. Nie zaleca się natomiast długotrwałego, codziennego zażywania leków zobojętniających, zawierających związki magnezu i glinu wraz z produktem leczniczym Axympa ze względu na możliwe zmniejszenie wielkości AUC kwasu mykofenolowego i skuteczności leczenia.

###### *Inhibitory pompy protonowej*

U zdrowych ochotników nie obserwowano zmian w farmakokinetyce MPA po jednoczesnym podaniu produktu leczniczego Axympa i pantoprazolu podawanego w dawce 40 mg dwa razy na dobę w ciągu czterech poprzednich dni. Brak danych dotyczących innych inhibitorów pompy protonowej podawanych w dużych dawkach.

##### Doustne środki antykoncepcyjne

Badania interakcji pomiędzy MMF (mykofenolan mofetylu) i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wykazały żadnych interakcji. Biorąc pod uwagę metabolizm MPA, interakcje pomiędzy produktem leczniczym Axympa, a doustnymi środkami antykoncepcyjnymi są mało prawdopodobne.

##### Cholestyramina i leki wiążące kwasy żółciowe

Należy zachować ostrożność, jeśli pacjent jednocześnie przyjmuje leki wiążące kwasy żółciowe, takie jak sekwestranty kwasów żółciowych lub węgiel aktywowany w postaci doustnej, ponieważ istnieje

ryzyko zmniejszenia pola pod krzywą stężeń MPA i w konsekwencji zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Axympa.

#### Cyklosporyna

Badania z zastosowaniem cyklosporyny u pacjentów ze stabilną czynnością nerki po przeszczepieniu wykazały, że farmakokinetyka cyklosporyny nie była zmieniona przy dawkowaniu produktu leczniczego Axympa w stanie stacjonarnym. Jednocześnie stosowana cyklosporyna z mykofenolanem mofetylu powoduje zmniejszenie pola pod krzywą MPA. Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i produktu leczniczego Axympa może również skutkować zmniejszeniem stężenia MPA (zmniejszenie o około 20%, na podstawie danych uzyskanych dla mykofenolanu mofetylu). Dokładny zakres tego zmniejszenia jest nieznan, ponieważ nie badano tej interakcji. Jednak badania skuteczności leczenia skojarzonego z cyklosporyną nie wskazują na konieczność modyfikacji zalecanego dawkowania produktu leczniczego Axympa. W przypadku czasowego przerwania lub całkowitego zaprzestania podawania cyklosporyny, należy ponownie oszacować dawkę produktu leczniczego Axympa, w zależności od stosowanego leczenia immunosupresyjnego.

#### Takrolimus

W próbie krzyżowej z inhibitorami kalcyneuryny prowadzonej u pacjentów ze stabilną czynnością nerki po przeszczepieniu, oceniano farmakokinetykę produktu leczniczego Axympa w stanie równowagi, zarówno podczas leczenia produktem Neoral, jak i podczas leczenia takrolimusem. Średnie wartości AUC dla MPA były o 19% większe (90% CI: -3, +47), podczas gdy średnie wartości AUC dla MPAG były około 30% mniejsze (90% CI: 16, 42) u pacjentów leczonych takrolimusem w porównaniu z grupą produktu Neoral. Ponadto, zmienność wielkości AUC dla MPA u tego samego pacjenta była zdwojona po zmianie z leczenia produktem Neoral na takrolimus. Klinicyści powinni wziąć pod uwagę to zwiększenie, zarówno w wartości AUC dla MPA jak i zwiększenie zmienności, a dostosowanie dawki produktu leczniczego Axympa powinno być podyktowane sytuacją kliniczną. Należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną, jeśli planowana jest zmiana jednego inhibitora kalcyneuryny na inny.

#### Żywe szczepionki atenuowane

Pacjenci z zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej nie powinni otrzymywać żywych szczepionek. Wytwarzanie przeciwciał w odpowiedzi na inne szczepionki może być zmniejszone.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Nie należy rozpoczynać leczenia mykofenolanem przed uzyskaniem negatywnego wyniku testu ciążowego.

#### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Mykofenolan jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji o wysokiej skuteczności.

Ze względu na potencjalnie genotoksyczne i teratogenne działanie mykofenolanu, kobiety w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem, w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po jego zakończeniu powinny stosować jednocześnie dwie skuteczne metody antykoncepcji, chyba że wybraną jej formą jest całkowite powstrzymanie się od współżycia (patrz punkt 4.5).

Seksualnie aktywni mężczyźni powinni używać prezerwatyw podczas leczenia oraz przez przynajmniej 90 dni po jego zakończeniu. Zalecenie to dotyczy zarówno mężczyzn z zachowaną płodnością, jak i mężczyzn poddanych wazektomii, ponieważ ryzyko związane z przeniesieniem płynu nasiennego dotyczy również mężczyzn poddanych wazektomii. Ponadto, partnerki pacjentów

powinny stosować

wysoko skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez łącznie 90 dni od ostatniej dawki produktu mykofenolanu.

### Ciąża

Mykofenolan jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie jest dostępna odpowiednia, alternatywna metoda zapobiegania odrzuceniu przeszczepu. Aby uniknąć niezamierzonego stosowania produktu podczas ciąży, nie należy rozpoczynać

leczenia bez uzyskania od pacjentki ujemnego wyniku testu ciążowego.

Rozpoczynając terapię kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą być świadomi zwiększonego ryzyka utraty ciąży i wad wrodzonych dziecka oraz uzyskać zalecenia dotyczące zapobiegania i planowania ciąży.

Przed rozpoczęciem stosowania mykofenolanu, pacjentki w wieku rozrodczym powinny wykonać

test ciążowy, aby wykluczyć

niezamierzone narażenie płodu na mykofenolan. Zaleca się wykonanie

dwóch testów ciążowych z surowicy lub z moczu, o wrażliwości przynajmniej 25 mIU/ml; drugi test powinien zostać

wykonany 8 - 10 dni po pierwszym i bezpośrednio przed rozpoczęciem stosowania mykofenolanu mofetylu. Testy ciążowe powinny być

powtarzane zgodnie z wymogami klinicznymi

(np. po zgłoszeniu jakichkolwiek nieprawidłowości związanych z antykoncepcją). Należy omówić z

pacjentem wyniki każdego testu ciążowego. Należy poinformować

pacjentkę o potrzebie niezwłocznego zgłoszenia się do lekarza, gdy zauważy objawy ciąży.

Mykofenolan jest substancją o silnym działaniu teratogennym na człowieka, podawany w czasie ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia samoistnych poronień i wad wrodzonych.

- Zgłaszano 45-49% przypadków samoistnych poronień u kobiet w ciąży narażonych na mykofenolan mofetylu, wobec 12 do 33% u pacjentek po przeszczepieniu narządów mięszkowych leczonych lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu.
- Na podstawie danych z piśmiennictwa medycznego, wady wrodzone występowały w 23 do 27% przypadkach żywych urodzeń, jeśli matka była narażona w czasie ciąży na mykofenolan mofetylu, (w porównaniu do 2 -3% żywych urodzeń w całkowitej populacji i około 4 do 5% lekami immunosupresyjnymi innymi niż mykofenolan mofetylu).

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, u dzieci pacjentek przyjmujących w czasie ciąży Axympa w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi zaobserwowano przypadki wrodzonych wad rozwojowych, w tym przypadki licznych wad rozwojowych. Najczęściej zgłaszano następujące wady wrodzone:

- nieprawidłowości ucha (np. nieprawidłowo uformowane lub brak ucha zewnętrznego, środkowego), zarośnięcie zewnętrznego kanału słuchowego;
- wrodzone wady serca takie jak ubytki przegrody przedsionka i komory,
- wady twarzy takie jak rozszczep wargi, rozszczep podniebienia, małozuchwie oraz hiperteloryzm oczny;
- nieprawidłowości oka (np. szczelina; *coloboma*);
- wady palców (np. polidaktylia, syndaktylia);
- wady tchawicy i przełyku (np. zarośnięcie przełyku);
- wady układu nerwowego takie jak rozszczep kręgosłupa;
- nieprawidłowości nerek.

Ponadto odnotowano pojedyncze przypadki następujących wad:

- małocze;



- wrodzona torbiel spłotu naczyńówki;
- niewykształcenie przegrody przezroczystej;
- niewykształcenie nerwu węchowego.

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczne działanie leku na rozród (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią

MPA jest wydzielany do mleka samic szczura w okresie laktacji. Nie wiadomo czy lek Axympa jest wydzielany z mlekiem kobiecym. Ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych ze strony MPA u niemowląt karmionych piersią, Axympa jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

#### Wpływ na płodność

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Axympa na płodność u ludzi. W badaniu płodności samców i samic szczurów nie zaobserwowano zmian po podaniu dawki do 40 mg/kg i 20 mg/kg (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Axympa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mechanizm działania, profil farmakodynamiczny i zgłaszane działania niepożądane wskazują na małe prawdopodobieństwo takiego wpływu.

### **4.8 Działania niepożądane**

Poniżej podano działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych:

#### Nowotwory złośliwe

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne w postaci terapii skojarzonej, w tym MPA, są grupą podwyższonego ryzyka rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry (patrz punkt 4.4). Choroba limfoproliferacyjna lub chłoniak rozwinęły się u 2 pacjentów *de novo* (0,9%) i u 2 pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą (1,3%) leczonych produktem leczniczym Axympa przez okres do 1 roku. Raka skóry, innego niż czerniaka rozpoznano u 0,9% pacjentów *de novo* i u 1,8% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą leczonych produktem leczniczym Axympa przez okres do 1 roku; inne rodzaje nowotworów złośliwych stwierdzono u 0,5% pacjentów *de novo* i 0,6% pacjentów otrzymujących terapię podtrzymującą.

#### Zakażenia oportunistyczne

U wszystkich pacjentów po przeszczepieniu narządów zwiększa się ryzyko zakażeń oportunistycznych; ryzyko to jest większe, w miarę zwiększania całkowitego działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych zakażeń oportunistycznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* otrzymujących produkt Axympa z innymi lekami immunosupresyjnymi w kontrolowanych badaniach klinicznych przez okres do 1 roku należały zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), zakażenia drożdżakowe i zakażenia wirusem *Herpes simplex*. Zakażenia wirusem cytomegalii (serologia, wiremia lub choroba) stwierdzono u 21,6% pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* oraz u 1,9% pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących terapię podtrzymującą.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą ogólnie stanowić grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych z powodu immunosupresji.

#### Inne działania niepożądane

Tabela 1 poniżej zawiera działania niepożądane o możliwym lub prawdopodobnym związku przyczynowym z leczeniem produktem leczniczym Axympa, pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów po przeszczepieniu nerki, w których produkt leczniczy Axympa podawano jednocześnie z cyklosporyną w postaci mikroemulsji i kortykosteroidami w dawce 1 440 mg/dobę przez 12 miesięcy. Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Działania niepożądane uporządkowano według następujących kategorii:

**Bardzo często** (≥1/10)  
**Często** (≥1/100 do <1/10)  
**Niezbyt często** (≥1/1 000 do <1/100)  
**Rzadko** (≥1/10 000 do <1/1 000)  
**Bardzo rzadko** (<1/10 000)

Tabela 1

**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

**Bardzo często:** Zakażenia wirusowe, bakteryjne i grzybicze  
**Często:** Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc  
**Niezbyt często:** Zakażenia ran, posocznica\*, zapalenie szpiku\*

**Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

**Niezbyt często:** Brodawczak skóry\*, rak podstawnokomórkowy\*, mięsak Kaposi'ego\*, choroba limfoproliferacyjna, rak płaskonabłonkowy\*

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

**Bardzo często:** Leukopenia  
**Często:** Niedokrwistość, trombocytopenia  
**Niezbyt często:** Limfopenia\*, neutropenia\*, powiększenie węzłów chłonnych\*

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

**Niezbyt często:** Jadłowstręt, hiperlipidemia, cukrzyca\*, hipercholesterolemia\*, hipofosfatemia

**Zaburzenia psychiczne**

**Niezbyt często:** Nietypowe sny\*, urojenia\*, bezsenność\*

**Zaburzenia układu nerwowego**

**Często:** Ból głowy  
**Niezbyt często:** Drżenie

**Zaburzenia oka**

**Niezbyt często:** Zapalenie spojówek\*, nieostre widzenie\*

**Zaburzenia serca**

**Niezbyt często:** Tachykardia, dodatkowe skurcze komorowe

**Zaburzenia naczyniowe**

**Niezbyt często:** Torbiel limfatyczna\*

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

**Często:** Kaszel  
**Niezbyt często:** Przekrwienie płuc\*, świszczący oddech\*, obrzęk płuc\*

**Zaburzenia żołądka i jelit**

**Bardzo często:** Biegunka  
**Często:** Wzdęcie brzucha, ból brzucha, zaparcie, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zapalenie żołądka, nudności, wymioty  
**Niezbyt często:** Tkliwość brzucha, krwotok z przewodu pokarmowego, odbijanie się, cuchnący oddech\*, niedrożność jelita\*, owrzodzenie wargi\*, zapalenie przełyku\*, podniedrożność jelita\*, przebarwienia

języka\*, suchość jamy ustnej\*, refluks żołądkowo-przelykowy\*,  
 przerost dziąseł\*, zapalenie trzustki, zamknięcie kanału  
 ślinianki\*, owrzodzenie trawienne\*, zapalenie otrzewnej\*

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**  
 Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**  
 Niezbyt często: Łysienie

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**  
 Niezbyt często: Zapalenie stawów\*, ból pleców\*, kurcze mięśni

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**  
 Często: Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi  
 Niezbyt często: Krwimocz\*, martwica kanalików nerkowych\*, zwężenie cewki moczowej

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**  
 Niezbyt często: Impotencja\*

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**  
 Często: Uczucie zmęczenia, gorączka  
 Niezbyt często: Objawy grypopodobne, obrzęk kończyn  
 dolnych\*, ból,  
 dreszcze\*, pragnienie\*, osłabienie\*

**Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach**  
 Niezbyt często: Stłuczenie\*

\* działanie zgłoszone tylko u jednego pacjenta (z 372).

**Uwaga:** Pacjenci po przeszczepieniu nerki otrzymywali produkt Axympa w dawce 1 440 mg na dobę przez okres do 1 roku. Działania niepożądane były podobne u pacjentów po przeszczepieniu nerki *de novo* oraz u chorych podczas terapii podtrzymującej, jednak częstość występowania tych działań była mniejsza w grupie z terapią podtrzymującą.

Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, wysypka została uznana za działanie niepożądane.

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:**

Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące śródmiąższowej choroby płuc u pacjentów leczonych sodu mykofenolanem w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Istnieją także raporty dotyczące rozstrzenia oskrzeli u pacjentów leczonych sodu mykofenolanem w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. .

**Zaburzenia układu immunologicznego:**

Donoszono o występowaniu hipogammaglobulinemii u pacjentów otrzymujących sodu mykofenolan w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi.

Poniżej zestawiono inne, dodatkowe działania niepożądane przypisywane pochodnym MPA jako efekt klasy:

**Zaburzenia żołądka i jelit:**

zapalenie okrężnicy, zapalenie żołądka wywołane przez CMV, perforacja jelita, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie dwunastnicy.

**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:**

ciężkie, zagrażające życiu zakażenia, w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, infekcyjne zapalenie wsierdza, gruźlica oraz zakażenia wywołane przez atypowe prątki (*Mycobacterium*). U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi, w tym produktem leczniczym Axympa zgłaszano przypadki nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK, jak również przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) związanej z zakażeniem wirusem JC (patrz

punkt 4.4).

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego:**  
**neutropenia, pancytopenia.**

Donoszono o przypadkach wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA - *pure red cell aplasia*) u pacjentów leczonych pochodnymi MPA (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych pochodnymi MPA obserwowano pojedyncze przypadki nieprawidłowej morfologii białych krwinek obojętnochłonnych, włączając nabytą anomalię Pelgera-Hueta. Zmiany te nie są powiązane z upośledzoną czynnością białych krwinek obojętnochłonnych. Zmiany te mogą sugerować w badaniach hematologicznych „przesunięcie w lewo” w dojrzewaniu komórek macierzystych w kierunku neutrofilii, co może być błędnie interpretowane jako sygnał infekcji u pacjentów poddanych immunosupresji, w tym także tych otrzymujących produkt leczniczy Axympa.

**Ciąża, połóg i okres okołoporodowy**

Zgłaszano przypadki samoistnych poronień u pacjentek narażonych na mykofenolanu mofetylu, głównie w czasie pierwszego trymestru ciąży, patrz punkt 4.6.

**Wady wrodzone zaburzenia**

Po dopuszczeniu produktu do obrotu, zgłaszano przypadki wad wrodzonych u dzieci pacjentek narażonych na mykofenolanu mofetyl w skojarzeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, patrz punkt 4.6.

**Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Istnieją doniesienia o zamierzonym lub przypadkowym przedawkowaniu produktu leczniczego Axympa, jednak nie u wszystkich pacjentów obserwowano działania niepożądane związane z produktem leczniczym.

W tych przypadkach przedawkowania, w których wystąpiły działania niepożądane, zdarzenia należą do znanego profilu bezpieczeństwa klasy (głównie nieprawidłowy skład krwi, posocznica) (patrz punkt 4.4 i 4.8).

Chociaż dializa może okazać się przydatna w usunięciu nieczynnego metabolitu MPAG, jednak nie spowoduje usunięcia z ustroju klinicznie istotnych ilości czynnej cząstki MPA. Ma to głównie związek z bardzo dużym (97%) stopniem wiązania MPA z białkami osocza. Zaburzając krążenie jelitowo-wątrobowe MPA, sekwestranty kwasów żółciowych, takie jak cholestyramina mogą zmniejszać pole pod krzywą stężenia MPA.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, kod ATC: L04A A06

Kwas mykofenolowy (MPA) jest silnym, selektywnym, niekompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy inozynomonofosforanu. MPA hamuje syntezę *de novo* nukleotydów guaninowych, bez wbudowywania się w strukturę DNA. Proliferacja limfocytów T i B jest w znacznym stopniu zależna od syntezy puryn *de novo*, natomiast inne typy komórek mogą wykorzystywać alternatywną drogę syntezy. Z tego względu cytostatyczne działanie MPA jest silniejsze w stosunku do limfocytów niż innych komórek.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym mykofenolan sodu wchłania się w znacznym stopniu. Ze względu na swoją postać farmaceutyczną – tabletki dojelitowe, czas do uzyskania maksymalnego stężenia MPA ( $t_{max}$ ) wynosił około 1,5-2 godziny. Około 10% wszystkich przeanalizowanych profilów farmakokinetycznych wykazywało opóźnienie  $t_{max}$ , wynoszące niekiedy nawet kilka godzin, jednak wahania te nie miały wpływu na 24 godz./dobową wielkość AUC dla MPA.

U pacjentów ze stabilną czynnością przeszczepionej nerki, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny, wchłanianie MPA z przewodu pokarmowego wynosiło 93%, a bezwzględna dostępność biologiczna 72%. W analizowanym przedziale dawek od 180 mg do 2 160 mg, farmakokinetyka produktu leczniczego Axympa jest liniowa i zależna od dawki.

W porównaniu ze stanem na czczo, przyjęcie pojedynczej dawki 720 mg produktu leczniczego Axympa wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem (55 g tłuszczu, 1 000 kalorii) nie miało żadnego wpływu na pole pod krzywą (AUC) MPA, które jest najistotniejszym parametrem farmakokinetycznym, związanym ze skutecznością leku. Obserwowano jednak 33% zmniejszenie maksymalnego stężenia MPA ( $C_{max}$ ). Ponadto, wartości  $t_{lag}$  i  $t_{max}$  były wydłużone średnio o 3-5 godzin, a u kilku pacjentów  $t_{max}$  był większy niż 15 godzin. Wpływ pokarmu na produkt leczniczy Axympa może spowodować nakładanie się okresów wchłaniania poszczególnych dawek, jednak efekt ten nie miał znaczenia klinicznego.

### Dystrybucja

Objętość dystrybucji MPA w stanie stacjonarnym wynosi 50 litrów. Zarówno kwas mykofenolowy jak i glukuronid kwasu mykofenolowego (MPAG) wiążą się w znacznym stopniu z białkami (odpowiednio w 97% i 82%). Stężenia wolnego MPA mogą zwiększyć się w warunkach zmniejszonego wiązania z białkami (mocznica, niewydolność wątroby, hipoalbuminemia, jednoczesne stosowanie leków o dużym stopniu wiązania z białkami). W tej sytuacji ryzyko działań niepożądanych związanych z MPA może być większe.

### Eliminacja

Okres półtrwania MPA wynosi około 12 godzin, a klirens 8,6 l/godz.

### Metabolizm

MPA jest metabolizowany głównie przez glukuronylotransferazę do postaci fenolowego glukuronidu MPA, glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG). MPAG jest głównym metabolitem kwasu mykofenolowego, nie wykazującym aktywności biologicznej. U pacjentów ze stabilną czynnością nerki po przeszczepieniu, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny, około 28% doustnej dawki produktu leczniczego Axympa ulega przekształceniu do MPAG w wyniku efektu pierwszego przejścia. Okres półtrwania MPAG jest dłuższy niż okres półtrwania MPA i wynosi około 16 godzin, zaś klirens MPAG 0,45 l/godz.

### Wydalenie

Większość MPA jest wydalana w moczu w postaci MPAG, jedynie niewielka ilość MPA obecna jest w moczu (<1,0%). Wydalanie MPAG z żółcią umożliwia proces dekoniugacji przez florę bakteryjną jelit. Uwolniony w procesie dekoniugacji MPA może podlegać reabsorpcji. Po około 6-8 godzinach od momentu podania produktu Axympa występuje drugi szczyt stężenia MPA, związany z reabsorpcją uwolnionego MPA. Minimalne stężenia MPA właściwe dla preparatów MPA charakteryzują się dużą zmiennością, a wysokie wartości minimalnych stężeń porannych ( $C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$ ) obserwowano u około 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Axympa. Jednakże, na podstawie wyników całego programu klinicznego, wykazano, że wartość AUC w stanie równowagi stacjonarnej (0-12 h) jest mniej zróżnicowana niż odpowiadająca jej wartość  $C_{\text{trough}}$ .

**Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów po przeszczepieniu nerki otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny**

W Tabeli 2 zestawiono średnie parametry farmakokinetyczne MPA po podaniu produktu leczniczego Axympa. We wczesnym okresie po przeszczepieniu, średnie wielkości AUC i  $C_{\text{max}}$  dla MPA były o około połowę mniejsze od analogicznych wartości mierzonych sześć miesięcy po przeszczepieniu.

**Tabela 2 Średnie wartości (SD) parametrów farmakokinetycznych dla kwasu mykofenolowego (MPA) po doustnym podaniu produktu leczniczego Axympa pacjentom po przeszczepieniu nerki, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny**

Dorośli Przewlekłe wielokrotne podawanie dawek 720 mg 2 x /dobę <b>(Badanie ERLB 301)</b> n=48	Dawka	$t_{\text{max}}^*$ (godz.)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC 0-12 ( $\mu\text{g} \times \text{godz./ml}$ )
14 dni po przeszczepieniu	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 miesiące po przeszczepieniu	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 miesięcy po przeszczepieniu	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Dorośli Przewlekłe wielokrotne podawanie dawek 720 mg 2 x /dobę 18 miesięcy po przeszczepieniu <b>(Badanie ERLB 302)</b> n=18	Dawka	$t_{\text{max}}^*$ (godz.)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC 0-12 ( $\mu\text{g} \times \text{godz./ml}$ )
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Dzieci 450 mg/m <sup>2</sup> pojedyncza dawka <b>(Badanie ERL 0106)</b> n=16	Dawka	$t_{\text{max}}^*$ (godz.)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC 0-∞ ( $\mu\text{g} \times \text{godz./ml}$ )
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* wartości średnie

**Zaburzenia czynności nerek**

Farmakokinetyka MPA wydawała się być niezmieniona w zakresie czynności nerek od prawidłowej do całkowitego braku funkcji. Natomiast pole pod krzywą stężenia MPAG zwiększało się wraz ze zmniejszającym się stopniem czynności nerek; ekspozycja na MPAG była około 8-krotnie większa

u pacjentów z bezmoczem. Hemodializa nie miała wpływu na klirens MPA ani MPAG. Stężenie wolnego MPA może także istotnie zwiększyć się u pacjentów z niewydolnością nerek. Takie zwiększenie może wynikać ze zmniejszenia wiązania MPA z białkami osocza u pacjentów z dużym stężeniem mocznika we krwi.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U ochotników z alkoholową marskością wątroby, uszkodzenie mięszu wątroby nie miało istotnego wpływu na procesy wątrobowego sprzęgania MPA z kwasem glukuronowym. Wpływ chorób wątroby na przebieg tego procesu zależy prawdopodobnie od rodzaju schorzenia. Jednak choroba wątroby z uszkodzeniem żółciowym tego narządu, taka jak pierwotna marskość żółciowa może wykazywać odmienny wpływ.

#### Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania produktu Axympa u dzieci i młodzieży są ograniczone. W tabeli powyżej podano średnie (SD) parametry farmakokinetyczne MPA u pacjentów w wieku 5-16 lat ze stabilną czynnością nerek po przeszczepieniu, otrzymujących leczenie immunosupresyjne na bazie cyklosporyny. Średnie wartości AUC dla MPA w dawce 450 mg/m<sup>2</sup> były podobne do wartości mierzonych u dorosłych przyjmujących produkt Axympa w dawce 720 mg. Średni klirens MPA wynosił około 6,7 l/h/m<sup>2</sup>.

#### Płeć

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce produktu leczniczego Axympa w zależności od płci.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono formalnych badań nad farmakokinetyką produktu leczniczego Axympa u pacjentów w podeszłym wieku. Wydaje się, że pole pod krzywą AUC dla MPA nie różni się w stopniu klinicznie istotnym w zależności od wieku.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nad toksycznością powtarzanych dawek mykofenolanu sodu podawanego myszom i szczurom stwierdzono, że w pierwszym rzędzie dochodziło do uszkodzenia układu krwiotwórczego i limfatycznego. Regeneracyjna niedokrwiistość aplastyczna, została zaobserwowana podczas zmniejszenia dawki toksycznej leku u gryzoni narażonych na MPA. Ocena myelogramów wykazała znaczny spadek w komórkach erytroidalnych (erytoblasty polichromatyczne i normoblastyczne) i zależne od dawki powiększenie śledziony i wzrost pozaszpikowej hematopoety. Działanie to występowało w przypadku ogólnej ekspozycji równej lub mniejszej niż ekspozycja w warunkach klinicznych po podaniu zalecanej dawki produktu leczniczego Axympa 1,44 g na dobę pacjentom po przeszczepieniu nerki.

Objawy ze strony układu pokarmowego obserwowano u psów w przypadku ekspozycji równej lub mniejszej od ekspozycji w warunkach klinicznych po podaniu zalecanych dawek leku.

Działania toksyczne kwasu mykofenolowego (w postaci soli sodowej) obserwowane w badaniach nieklinicznych wydają się być zgodne z działaniami niepożądanymi leku obserwowanymi w badaniach klinicznych u ludzi, które obecnie są źródłem bardziej istotnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku w populacji pacjentów (patrz punkt 4.8).

Trzy badania genotoksyczności (*in vitro* – na komórkach chłoniaka myszy, test mikrojądrowy na komórkach chomików chińskich V79 oraz *in vivo* - test mikrojądrowy na komórkach szpiku myszy) wykazały, że mykofenolan sodu może potencjalnie wywoływać aberracje chromosomowe. Działania te mogą mieć związek z farmakodynamiką mykofenolanu sodu, tzn. hamowaniem syntezy nukleotydu w komórkach wrażliwych. Inne testy *in vitro* w kierunku genotoksycznego działania mykofenolanu sodu nie wykazały takiego wpływu leku.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) nie działał rakotwórczo u szczurów i myszy. Największa dawka testowana w nieklinicznych badaniach nad rakotwórczym działaniem leku powodowała około 0,6–5-krotne zwiększenie układowej ekspozycji na lek (AUC lub  $C_{max}$ ) w porównaniu z analogicznymi wartościami u pacjentów po przeszczepieniu nerek leczonych zalecanymi dawkami 1,44 g na dobę.

Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) nie wykazywał wpływu na płodność samców i samic szczurów, którym podawano dawki leku do poziomu powodującego toksyczność ogólną i działania embriotoksyczne.

W badaniach nad teratogennym działaniem kwasu mykofenolowego (w postaci soli sodowej) na szczury otrzymujące dawki 1 mg/kg stwierdzano wady rozwojowe u potomstwa, takie jak wrodzony brak oczu, wrodzony częściowy brak kości czaszki i przepuklina pępkowa. Układowa ekspozycja na lek po zastosowaniu tej dawki odpowiada 0,05 ekspozycji na lek u ludzi po zażyciu dawki 1,44 g/dobę produktu leczniczego Axympa (patrz punkt 4.6).

W badaniu przed i pourodzeniowego rozwoju szczura, kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) powodował opóźnienia rozwoju (nieprawidłowy odruch źreniczny u samic i oddzielenie napletka u samców) przy największej dawce 3 mg/kg mc., która także indukowała wady rozwojowe. Kwas mykofenolowy (w postaci soli sodowej) wprowadzał w próbie fototoksyczności *in vitro* 3T3 NRU potencjał fototoksyczny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Kroskarmeloza sodowa (E468)  
Powidon K30 (E1201)  
Talk (E553b)  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)  
Magnezu stearynian (E470b)

#### Otoczka

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

Kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1),  
Talk (E553b),  
Tytanu dwutlenek (E 171),  
Trietylocytrynian (E1505),  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551),  
Sodu wodorowęglan (E500),  
Żelaza tlenek żółty (E 172),  
Indygokarmin, lak aluminowy (E 132),  
sodu laurylosiarczan (E487).

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

Kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1),  
Talk (E553b),  
Tytanu dwutlenek (E 171),  
Trietylocytrynian (E1505),  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551),  
Sodu wodorowęglan (E500),  
Żelaza tlenek żółty (E 172),



Żelaza tlenek czerwony (E 172),  
Sodu laurylosiarczan (E487).

Nadruk na tabletkce

Szelak, częściowo estryfikowany (E904),  
Żelaza tlenek czarny (E172),  
Glikol propylenowy (E1250).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki pakowane są w blistry Aluminium/Aluminium po 10 tabletek w jednym blisterze w opakowaniach zawierających 20 (tylko 180 mg), 50, 100, 120 lub 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Tabletek Axympha nie należy kruszyć, aby nie doszło do naruszenia otoczki zabezpieczającej przed działaniem soku żołądkowego (patrz punkt 4.2).

Kwas mykofenolowy wykazuje działanie teratogenne (patrz punkt 4.6). W przypadku konieczności rozkruszenia tabletek Axympha należy unikać wdychania proszku lub jego bezpośredniego kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi.

*Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.*

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

21563  
21564

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

20.01.2017 r.