

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Axympa 180 mg magensaftresistente Tabletten

Axympa 360 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Axympa 180 mg magensaftresistente Tabletten:

Jede magensaftresistente Tablette enthält 180 mg Mycophenolsäure (als Natrium-Mycophenolat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 13,9 mg (0,61 mmol) Natrium.

Axympa 360 mg magensaftresistente Tabletten:

Jede magensaftresistente Tablette enthält 360 mg Mycophenolsäure (als Natrium-Mycophenolat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 27,9 mg (1,21 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

180 mg:

Limettengrüne, runde, bikonvexe Tabletten mit abgeschrägten Kanten und magensaftresistentem Überzug. Die Tabletten tragen auf einer Seite den Aufdruck „M1“ in schwarzer Drucktinte und sind auf der anderen Seite unbedruckt.

Hinweis: Die Tabletten haben einen Durchmesser von $10,80 \pm 0,2$ mm.

360 mg:

Pfirsichfarbene, ovale, bikonvexe Tabletten mit magensaftresistentem Überzug. Die Tabletten tragen auf einer Seite den Aufdruck „M2“ in schwarzer Drucktinte und sind auf der anderen Seite unbedruckt.

Hinweis: Die Tabletten haben eine Länge und Breite von $17,50 \pm 0,2$ mm und $10,35 \pm 0,2$ mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Axympa wird in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden eingesetzt zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung bei erwachsenen Patienten nach einer allogenen Nierentransplantation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Axympa soll von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 720 mg zweimal täglich (Tagesgesamtdosis 1440 mg). Diese Dosis an Mycophenolat-Natrium entspricht 1 g Mycophenolatmofetil zweimal täglich (Tagesgesamtdosis 2 g), bezogen auf Mycophenolsäure (MPA).

Für weitere Informationen zu sich entsprechenden therapeutischen Dosen an Mycophenolat-Natrium und Mycophenolatmofetil siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.

Bei De-novo-Patienten sollte die Behandlung mit Axympa innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation begonnen werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Axympa bei Kindern und Jugendlichen zu belegen. In begrenztem Umfang sind für pädiatrische Patienten nach Nierentransplantation pharmakokinetische Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Die empfohlene Dosis bei älteren Patienten ist 2-mal täglich 720 mg.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (glomeruläre Filtrationsrate $< 25 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) sollten sorgfältig überwacht werden und die tägliche Dosis von Mycophenolsäure Accord sollte 1440 mg nicht überschreiten.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei nierentransplantierten Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Behandlung während einer Abstoßungsreaktion

Renale Transplantat-Abstoßungsreaktionen führen zu keiner Änderung der Pharmakokinetik von Mycophenolsäure (MPA); eine Änderung der Dosierung oder Unterbrechung der Anwendung von Axympa ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Axympa kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Patienten können eine der beiden Möglichkeiten auswählen, sollten diese dann jedoch beibehalten (siehe Abschnitt 5.2).

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Um die Unversehrtheit des magensaftresistenten Tablettenüberzuges zu erhalten, sollten die Tabletten nicht zerstoßen werden.

Falls das Zerstoßen von Axympa nötig ist, ist die Aufnahme des Pulvers durch Inhalation oder direkten Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut zu vermeiden. Falls es zu so einem Kontakt kommt, gründlich mit Seife und Wasser waschen; Augen mit klarem Wasser spülen. Dies ist aufgrund der teratogenen Wirkung von Mycophenolat erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mycophenolsäure darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Eine Mycophenolsäure Behandlung darf bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.6).

Mycophenolsäure darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.6).

Mycophenolsäure darf von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva inklusive Axympa erhalten, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an Lymphomen oder Malignomen, insbesondere der Haut, zu erkranken (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko hierfür scheint eher von der Intensität und Dauer der Immunsuppression als von der Verwendung eines bestimmten Arzneimittels abzuhängen. Um das Hautkrebsrisiko auf ein Minimum zu reduzieren, wird grundsätzlich geraten, sich nur begrenzt dem Sonnen- und UV-Licht aussetzen, schützende Kleidung tragen und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor benutzen.

Patienten, die mit Axympa behandelt werden, sollten angewiesen werden, sofort über jedes Anzeichen einer Infektion, ohne erkennbare Ursache auftretende Blutergüsse, Blutungen oder andere Manifestationen einer Suppression des Knochenmarks zu berichten.

Patienten, die mit Immunsuppressiva, Axympa eingeschlossen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (bakterielle, Pilz-, virale und Protozoen-Infektionen), tödliche Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Zu den opportunistischen Infektionen zählen die BK-Virus-assoziierte Nephropathie und die JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Diese Infektionen stehen oft in Zusammenhang mit einer hohen immunsuppressiven Belastung und können zu schwerwiegenden Zuständen oder Todesfällen führen. Dies sollten Ärzte bei der Differenzialdiagnose von immunsupprimierten Patienten mit einer Verschlechterung der renalen Funktion oder mit neurologischer Symptomatik berücksichtigen.

Bei Patienten, die Mycophenolat-Natrium gleichzeitig mit anderen Immunsuppressiva erhielten, wurde über Hypogammaglobulinämie im Zusammenhang mit rezidivierenden Infektionen berichtet.

In manchen dieser Fälle führte die Umstellung von MPA-Derivaten auf ein anderes Immunsuppressivum dazu, dass die IgG-Serumspiegel wieder normale Werte erreichten. Bei Patienten unter Mycophenolat-Natrium-Behandlung, bei denen rezidivierende Infektionen auftreten, sollten die Serum-Immunglobuline gemessen werden. In Fällen von langanhaltender, klinisch relevanter Hypogammaglobulinämie sollten geeignete klinische Maßnahmen ergriffen werden, wobei die ausgeprägte zytostatische Wirkung von Mycophenolatmofetil auf die T- und B-Lymphozyten berücksichtigt werden sollte.

Bei Patienten, die Mycophenolat-Natrium gleichzeitig mit anderen Immunsuppressiva erhielten, wurde über Bronchiektasien berichtet. In manchen dieser Fälle führte die Umstellung von MPA-Derivaten auf ein anderes Immunsuppressivum zu einer Verbesserung der respiratorischen Symptome. Das Risiko für Bronchiektasien ist möglicherweise durch die Hypogammaglobulinämie oder einen direkten Effekt auf die Lunge bedingt. Es gibt auch einzelne Berichte über interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten, die persistierende Lungenbeschwerden wie Husten und Dyspnoe entwickeln, im Hinblick auf eine zugrundeliegende Lungenerkrankung zu untersuchen.

Es wurden Fälle von Erythroblastopenien (Pure Red Cell Aplasia [PRCA]) bei Patienten berichtet, die mit MPA-Derivaten (einschließlich Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat-Natrium) in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Der Mechanismus, durch den MPA-Derivate PRCA induzieren können, ist nicht bekannt. Möglicherweise hat eine Dosisreduktion bzw. der Abbruch der Therapie einen Rückgang der PRCA zur Folge. Eine Änderung der Behandlung mit Axympa darf jedoch nur unter geeigneter Kontrolle vorgenommen werden, um das Risiko einer Organabstoßung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Axympa behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens von Blutkrankheiten (z. B. einer Neutropenie oder Anämie – siehe Abschnitt 4.8) zu überwachen, die auf Mycophenolsäure (MPA) selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückgeführt werden können. Von Patienten, die Axympa einnehmen, sollte regelmäßig ein komplettes Blutbild erstellt werden: im ersten Monat wöchentlich, im zweiten und dritten Monat 14-täglich und danach monatlich während des ersten Behandlungsjahres. Sollten Bluterkrankungen auftreten (z. B. Neutropenie mit einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ oder Anämie), muss die Therapie mit Axympa möglicherweise unterbrochen oder beendet werden.

Die Patienten sollen informiert werden, dass Impfungen während der Behandlung mit Axympa weniger wirksam sein können und dass die Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen vermieden werden sollte (siehe Abschnitt 4.5). Eine Gripeschutzimpfung könnte vorteilhaft sein. Der verschreibende Arzt soll sich an die nationalen Richtlinien zur Gripeschutzimpfung halten.

Da Derivate von MPA mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt – einschließlich seltenen Fällen von gastrointestinalen Ulzera, Blutungen und Perforation – in Verbindung gebracht wurden, sollte Axympa Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstraktes nur mit Vorsicht verabreicht werden. Es wird empfohlen, Axympa nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Anwendung beider Arzneimittel nicht untersucht wurde.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) und Mycophenolat-Mofetil dürfen aufgrund ihres verschiedenen pharmakokinetischen Profils nicht wahllos ausgetauscht oder ersetzt werden.

Axympa wurde in Kombination mit Kortikosteroiden und Ciclosporin angewendet.

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der gemeinsamen Anwendung mit Induktionstherapien, wie z. B. Anti-T-Lymphozyten-Globulin oder Basiliximab. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Axympa in Kombination mit anderen Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus) wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Axympa und Arzneimitteln, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, z. B. Colestyramin oder Aktivkohle, kann zu einer subtherapeutischen systemischen Exposition und verminderten Wirksamkeit von MPA führen.

Axympa ist ein IMPDH (Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase)-Inhibitor. Deshalb sollte die Anwendung von Axympa bei Patienten mit einem seltenen hereditären Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT), wie Lesch-Nyhan und Kelley-Seegmiller-Syndrom, nicht angewandt werden.

Die Therapie mit Axympa darf nur begonnen werden, wenn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt. Vor Beginn, während und 6 Wochen nach Beendigung der Therapie mit Axympa muss eine wirksame Schwangerschaftsverhütung gegeben sein. (siehe Abschnitt 4.6).

Teratogene Wirkungen

Mycophenolat wirkt beim Menschen stark teratogen. Fehlgeburten (Rate 45 % - 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 %-27 %) sind nach MMF-Exposition in der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist Mycophenolsäure in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und vor, während und nach Behandlung mit Mycophenolsäure die Empfehlungen in Abschnitt 4.6 befolgen (z. B. Verhütungsmethoden, Schwangerschaftstests). Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen, die Mycophenolat anwenden, die Risiken einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und die Notwendigkeit im Fall einer möglichen Schwangerschaft ihren Arzt sofort zu benachrichtigen, verstehen.

Verhütung (siehe Abschnitt 4.6)

Belastbare klinische Daten zeigen ein hohes Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen bei Anwendung von Mycophenolatmofetil während der Schwangerschaft, sodass eine Schwangerschaft während der Behandlung unbedingt zu vermeiden ist. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie noch für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolsäure mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden, es sei denn, Abstinenz wird als Verhütungsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden, um das Risiko für ein Versagen der Verhütung und eine ungewollte Schwangerschaft zu minimieren. Empfehlungen zur Verhütung für Männer, siehe Abschnitt 4.6.

Schulungsmaterialien

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt Angehörigen der Gesundheitsberufe Schulungsmaterialien zur Verfügung, um Patienten zu unterstützen, eine Exposition des Fetus gegenüber Mycophenolsäure zu vermeiden, und um weitere wichtige Sicherheitsinformationen bereitzustellen. Die Schulungsmaterialien werden die Warnhinweise zur Teratogenität von Mycophenolsäure stützen, Ratschläge zur Verhütung vor Beginn der Therapie und Anweisungen über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests geben. Der Arzt soll Frauen im gebärfähigen Alter und, soweit

erforderlich, den männlichen Patienten vollumfängliche Patienteninformationen über das teratogene Risiko und die Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen geben.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Patienten dürfen während und für mindestens 6 Wochen nach Abbruch einer Behandlung mit Mycophenolsäure kein Blut spenden. Männer dürfen während und für 90 Tage nach Abbruch einer Behandlung von Mycophenolsäure keinen Samen spenden.

Jede magensaftresistente Tablette Axympa 180 mg enthält 0,61 mmol (13,9 mg) Natrium. Dies ist besonders bei Patienten unter einer kontrollierten Natriumdiät zu beachten.

Jede magensaftresistente Tablette Axympa 360 mg enthält 1,21 mmol (27,9 mg) Natrium. Dies ist besonders bei Patienten unter einer kontrollierten Natriumdiät zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Interaktionen zwischen Mycophenolsäure (MPA) und anderen Arzneimitteln wurden berichtet:

Aciclovir und Ganciclovir

Das Gefährdungspotenzial für eine Myelosuppression bei Patienten, die sowohl Axympa als auch Aciclovir oder Ganciclovir erhalten, wurde nicht untersucht. Gesteigerte Spiegel von Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) und Aciclovir/Ganciclovir können erwartet werden, wenn Aciclovir/Ganciclovir und Axympa gemeinsam verabreicht werden; möglicherweise ist dies das Ergebnis einer Konkurrenz der Substanzen bei der tubulären Sekretion. Die Änderungen der MPAG-Pharmakokinetik sind bei Patienten mit adäquater Nierenfunktion wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen besteht allerdings die Möglichkeit der Erhöhung der MPAG- und Aciclovir/Ganciclovir-Konzentrationen; die Dosierungsempfehlungen für Aciclovir/Ganciclovir sollten eingehalten und die Patienten sorgfältig beobachtet werden.

Gastroprotektive Arzneimittel

Magnesium- und Aluminium-haltige Antazida:

Es wurde beobachtet, dass die AUC und $C_{\max}$ von MPA um etwa 37 % bzw. 25 % verringert sind, wenn eine einzige Dosis von Magnesium-Aluminium-haltigen Antazida zusammen mit Axympa verabreicht wird. Magnesium-Aluminium-haltige Antazida können intermittierend für die Behandlung einer gelegentlich auftretenden Dyspepsie eingenommen werden. Eine tägliche Langzeitanwendung von Axympa und Magnesium- Aluminium-haltigen Antazida wird wegen der Gefahr einer verringerten MPA-Exposition und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Protonenpumpen-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden konnte nach 4-tägiger gleichzeitiger Gabe von Mycophenolsäure Accord und 2-mal täglich 40 mg Pantoprazol keine Änderung der Pharmakokinetik von MPA beobachtet werden. Es gibt keine Daten zu anderen Protonenpumpen-Inhibitoren in hoher Dosierung.

Orale Kontrazeptiva

Interaktionsstudien zwischen MMF und oralen Kontrazeptiva zeigen keine Interaktionen. Aufgrund des metabolischen Profils von MPA werden auch keine Interaktionen zwischen oralen Kontrazeptiva und Axympa erwartet.

Colestyramin und Gallensäuren-bindende Arzneimittel

Arzneimittel oder Therapien, die Gallensäuren binden können, wie zum Beispiel

Gallensäuren-Sequestrate oder oral verabreichte Aktivkohle, sollten wegen einer möglicherweise reduzierten MPA-Exposition und damit verringerten Wirksamkeit von Axympa nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

Ciclosporin

Bei stabilen nierentransplantierten Patienten wurde die Pharmakokinetik von Ciclosporin durch die wiederholte Gabe von Axympa nicht beeinflusst. Die gemeinsame Gabe von Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil führt jedoch zu einer verringerten MPA-Exposition. Bei gemeinsamer Anwendung von Ciclosporin und Axympa kann Ciclosporin die Konzentration von MPA ebenfalls senken (um ungefähr 20 %, wie aus Daten zu Mycophenolatmofetil extrapoliert wurde), das genaue Ausmaß dieser Senkung ist unbekannt, weil eine solche Interaktion nicht untersucht wurde. Da Studien zur Wirksamkeit in Kombination mit Ciclosporin durchgeführt wurden, ändert diese Interaktion die Dosierungsempfehlung für Axympa jedoch nicht. Für den Fall einer Unterbrechung oder Beendigung der Ciclosporin-Einnahme sollte die Dosierung von Axympa in Abhängigkeit vom immunsuppressiven Protokoll neuerlich überprüft werden.

Tacrolimus

In einer Calcineurin-Crossover-Studie an Patienten mit stabilem Nierentransplantat wurde die Steady-state-Pharmakokinetik von Axympa sowohl bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Neoral (Ciclosporin) als auch bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Tacrolimus gemessen. Bei einer Tacrolimus-Behandlung lag die mittlere AUC von MPA 19 % (90 % CI: -3, +47) höher, die mittlere AUC von MPAG hingegen ca. 30 % (90 % CI: 16, 42) niedriger im Vergleich zu einer Behandlung mit Neoral. Zusätzlich verdoppelte sich beim Wechsel von Neoral zu Tacrolimus die intraindividuelle Variabilität der AUC von MPA. Kliniker sollten diese Erhöhung der AUC und der Variabilität von MPA berücksichtigen und abhängig von der klinischen Situation die Dosierung von Axympa anpassen. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte erfolgen, wenn ein Wechsel von einem Calcineurin-Inhibitor zu einem anderen Calcineurin-Inhibitor geplant ist.

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe sollten bei Patienten mit verminderter Immunantwort nicht angewendet werden. Bei anderen Impfstoffen kann die Antikörperbildung verringert sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Schwangerschaft während der Anwendung von Mycophenolat ist unbedingt zu vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie noch für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Axympa mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden, es sei denn, Abstinenz wird als Verhütungsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden.

Schwangerschaft

Mycophenolsäure ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn es keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung gibt. Eine Behandlung darf ohne Vorlage eines negativen Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen.

Weibliche und männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter müssen zu Beginn der Behandlung über das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen informiert werden und zu Schwangerschaftsverhütung und -planung beraten werden.

Vor Beginn einer Mycophenolsäure Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition des Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, 8 – 10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8 - 10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8 - 10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests sollen mit den Patientinnen besprochen werden. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt sofort benachrichtigen müssen, falls sie schwanger geworden sind.

Mycophenolsäure ist ein beim Menschen stark wirksames Teratogen, bei dem bei Exposition in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen besteht.

- Fehlgeburten wurden bei 45 % bis 49 % der schwangeren Frauen berichtet, die Mycophenolatmofetil angewendet haben, verglichen mit einer berichteten Rate von 12 % bis 33 % bei Patienten mit solider Organtransplantation, die mit anderen Immunsuppressiva als Mycophenolatmofetil behandelt wurden.
- Nach Berichten in der Literatur traten Missbildungen bei 23 % bis 27 % der Lebendgeburten bei Frauen auf, die Mycophenolatmofetil während der Schwangerschaft angewendet hatten (verglichen mit 2 % bis 3 % bei Lebendgeburten in der Allgemeinpopulation und ungefähr 4 % bis 5 % bei Lebendgeburten bei soliden Organtransplantationsempfängern, die mit anderen Immunsuppressiva als Mycophenolatmofetil behandelt wurden).

Nach der Markteinführung wurde bei Kindern von mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva während der Schwangerschaft behandelten Patienten, über angeborene Missbildungen, einschließlich multipler Missbildungen, berichtet. Die folgenden Missbildungen wurden am häufigsten berichtet:

- Missbildungen der Ohren (z. B. anormal geformtes oder fehlendes Außen-/Mittelohr), Atresie des äußeren Gehörgangs (Mittelohr);
- Missbildungen im Gesicht, wie z. B. Lippenpalte, Gaumenspalte, Mikrognathie und Hypertelorismus der Augenhöhlen;
- Anomalien der Augen (z. B. Kolobom);
- Kongenitale Herzerkrankungen, wie z. B. atriale und ventrikuläre Septumdefekte;
- Missbildungen der Finger (z. B. Polydaktylie, Syndaktylie);
- Tracheoösophageale Missbildungen (z. B. ösophageale Atresie);
- Missbildungen des Nervensystems, wie z. B. Spina bifida;
- Anomalien der Niere.

Zusätzlich gab es einzelne Berichte über folgende Missbildungen:

- Mikrophthalmie;
- Kongenitale Plexus choroideus-Zysten;
- Agenesie des Septum pellucidum;
- Agenesie des olfaktorischen Nervs.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Mycophenolsäure tritt in die Muttermilch von stillenden Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Axyma beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Aufgrund des Risikos schwerer Nebenwirkungen beim gestillten Säugling ist Axyma für stillende Mütter kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Auswirkung von Axympa auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. In einer Tierstudie zur Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten konnten bis zu einer Dosis von 40 mg/kg bzw. 20 mg/kg keine Auswirkungen festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3)

Männer

Begrenzte klinische Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Mycophenolatmofetil-Exposition des Vaters besteht. MPA ist ein stark wirksames Teratogen. Es ist nicht bekannt, ob MPA in den Samen gelangt. Berechnungen anhand von tierexperimentellen Daten zeigen, dass die Höchstmenge MPA, die möglicherweise auf Frauen übertragen werden könnte, so gering ist, dass sie wahrscheinlich keine Auswirkung haben würde. In Tierversuchen war Mycophenolat in Konzentrationen genotoxisch, die nur geringfügig über der therapeutischen Exposition beim Menschen liegen, sodass das Risiko genotoxischer Effekte auf Spermazellen nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Deswegen werden folgende Vorsichtsmaßnahmen empfohlen: Sexuell aktive männliche Patienten oder ihre Partnerinnen sollen während der Behandlung des Patienten und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Fortpflanzungsfähige männliche Patienten sollen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal über die möglichen Risiken ein Kind zu zeugen informiert und entsprechend beraten werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Untersuchungen zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Wirkungsweise, das pharmakodynamische Profil und die beobachteten Nebenwirkungen lassen erwarten, dass ein Einfluss unwahrscheinlich ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgend genannten unerwünschten Wirkungen umfassen Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wurden.

Maligne Erkrankungen

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln einschließlich Mycophenolsäure (MPA) erhalten, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, zu erkranken (siehe Abschnitt 4.4). Lymphoproliferative Erkrankungen oder Lymphome entwickelten 2 (0,9 %) der De-Novo-Patienten und 2 (1,3 %) der Patienten mit länger zurückliegender Transplantation, die bis zu einem Jahr Axympa erhielten. Nicht melanomartige Hautkarzinome traten bei 0,9 % der De-novo- Patienten und 1,8 % der Patienten auf, deren Transplantation länger zurücklag und die Axympa bis zu einem Jahr einnahmen; andere maligne Veränderungen wurden bei 0,5 % der De-novo- Patienten und 0,6 % der Patienten mit länger zurückliegender Transplantation beobachtet.

Opportunistische Infektionen

Alle Transplantationspatienten sind einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen

ausgesetzt; das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch die immunsuppressive Medikation (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die nach einer De-novo-Nierentransplantation Axympa zusammen mit anderen Immunsuppressiva in kontrollierten klinischen Studien mit einem Jahr Nachbeobachtung erhielten, waren Cytomegalievirus (CMV), Candidiasis und Herpes simplex. CMV-Infektionen (Serologie, Virämie oder klinisches Bild) wurden bei 21,6 % der De-novo-Transplantierten und bei 1,9 % der vorbehandelten Patienten beobachtet.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen einer Immunsuppression bestehen.

Andere Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf Axympa zurückzuführen sind und während kontrollierter klinischer Studien bei nierentransplantierten Patienten auftraten, denen Axympa zusammen mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden in einer Dosierung von 1440 mg täglich für 12 Monate verabreicht wurde. Die Angaben sind nach den MedDRA-Organklassen zusammengestellt.

Die Nebenwirkungen sind gemäß den folgenden Kategorien aufgelistet:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< (1/1.000)$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Virale, bakterielle und Pilzinfektionen
Häufig:	Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie
Gelegentlich:	Wundinfektionen, Sepsis*, Osteomyelitis*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	
Gelegentlich:	Papillom der Haut*, Basalzellkarzinom*, Kaposi-Sarkom*, lymphoproliferative Erkrankungen, Plattenepithelkarzinom*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Anämie, Thrombozytopenie
Gelegentlich:	Lymphopenie*, Neutropenie*, Lymphadenopathie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Anorexie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus*, Hypercholesterinämie*, Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Ungewöhnliche Träume*, Wahnwahrnehmung*, Schlaflosigkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Tremor
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Konjunktivitis*, verschwommenes Sehen*
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen:	
Gelegentlich	Lymphozele*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten
Gelegentlich:	Lungenstauung*, Stenoseatmung*, Lungenödeme*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhö
Häufig:	Bauchblähung, abdominelle Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Gastritis, Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich:	Schmerzhafte Bauchdeckenspannung, gastrointestinale Blutung, Aufstoßen, Mundgeruch*, Ileus*, Lippenulzeration*, Ösophagitis*, Subileus*, Zungenverfärbung*, Mundtrockenheit*, gastroösophageale Refluxkrankheit*, Gingivahyperplasie*, Pankreatitis, Verstopfung des Ductus parotideus*, peptisches Ulcus*, Peritonitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Abnorme Leberfunktionstests
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich:	Arthritis*, Rückenschmerzen*, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Anstieg des Blut-Kreatinins
Gelegentlich:	Hämaturie*, renale tubuläre Nekrose*, Harnröhrenverengung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Impotenz*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Müdigkeit, Fieber
Gelegentlich:	Influenza-artige Erkrankungen, Ödeme an den unteren Extremitäten*, Schmerzen, Rigor*, Durst*, Schwäche*
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich:	Kontusion*

* Der Fall trat nur bei einem einzigen Patienten (von 372 Patienten) auf.

Anmerkung: Nierentransplantierte Patienten wurden bis zu einem Jahr mit 1440 mg Axympa täglich behandelt. Bei der De-novo- und der vorbehandelten Population trat ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil auf, wenngleich die Häufigkeiten bei Patienten mit länger zurückliegender Transplantation tendenziell niedriger waren.

Aus Erfahrungen seit der Markteinführung ist bekannt, dass Hautausschlag eine Arzneimittelnebenwirkung sein kann.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Es gibt vereinzelte Berichte von interstitieller Lungenerkrankung bei Patienten, die mit Mycophenolat-Natrium in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Es gibt auch Berichte von Bronchiektasen in Kombination mit anderen Immunsuppressiva.

Erkrankungen des Immunsystems

Hypogammaglobulinämie wurde bei Patienten, die mit Mycophenolat-Natrium in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, berichtet.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen werden mit einem Klassen-Effekt der MPA-

Derivate in Zusammenhang gebracht:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Kolitis, CMV-Gastritis, intestinale Perforation, Magenulcera, Duodenalulcera.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Schwere, lebensbedrohliche Infektionen einschließlich Meningitis, infektiöser Endokarditis, Tuberkulose und atypischer mykobakterieller Infektionen. Bei mit Immunsuppressiva, einschließlich Axympa, behandelten Patienten wurden sowohl Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie als auch von JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie, Panzytopenie.

Es wurden Fälle von Erythroblastopenien (Pure Red Cell Aplasia [PRCA]) bei Patienten berichtet, die mit MPA-Derivaten behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Vereinzelt wurden bei Patienten, die mit MPA-Derivaten behandelt wurden, morphologische Veränderungen der Neutrophilen, einschließlich der erworbenen Pelger-Huet-Anomalie, beobachtet. Diese Veränderungen gehen nicht mit einer eingeschränkten Funktion der Neutrophilen einher. Vielmehr lassen hämatologische Untersuchungen auf eine „Linksverschiebung“ der Neutrophilen und deren Reifungsmuster schließen, was fälschlicherweise als Anzeichen einer Infektion bei immunsupprimierten Patienten – wie unter einer Therapie mit Axympa– interpretiert werden kann.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil angewendet haben, wurden Fälle von Fehlgeburten berichtet, die hauptsächlich im ersten Trimenon auftraten, siehe Abschnitt 4.6.

Kongenitale Erkrankungen

Nach der Markteinführung wurden bei Kindern von mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelten Patienten kongenitale Missbildungen beobachtet, siehe Abschnitt 4.6.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt Berichte über absichtliche und unbeabsichtigte Fälle einer Überdosierung mit Axympa, bei denen jedoch nicht alle Patienten damit verbundene Nebenwirkungen hatten.

In den Fällen, in denen eine Nebenwirkung berichtet worden ist, deckt sich das Ereignis mit

dem bekannten Sicherheitsprofil der Klasse (vor allem Blutbildveränderungen, Sepsis...) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Obwohl eine Dialyse zur Entfernung des inaktiven Metaboliten MPAG eingesetzt werden könnte, ist nicht zu erwarten, dass klinisch signifikante Mengen des aktiven Bestandteils Mycophenolsäure (MPA) entfernt werden können. Dies liegt vor allem an der sehr hohen Plasmaproteinbindung von MPA von 97 %. Gallensäurebindende Substanzen wie Colestyramin können die systemische MPA-Exposition reduzieren, indem sie in den enterohepatischen Kreislauf von MPA eingreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva: Selektive Immunsuppressiva,
ATC-Code: L04AA06

Mycophenolsäure (MPA) ist ein potenter, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Inhibitor der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den *De-novo*-Syntheseweg von Guanodinukleotiden, ohne dabei in die DNA inkorporiert zu werden. Da die Proliferation von T- und B-Lymphozyten entscheidend von der *De-novo*-Synthese von Purinen abhängig ist, wohingegen andere Zelltypen einen Salvage-Pathway nutzen können, hat MPA einen stärkeren zytostatischen Effekt auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Mycophenolat-Natrium nahezu vollständig resorbiert. Zu einer magensaftresistenten Formulierung passend, betrug die Zeit bis zur maximalen Mycophenolsäure (MPA)-Konzentration ($t_{\max}$) 1,5 – 2 Stunden. Ungefähr 10 % aller morgens ermittelten pharmakokinetischen Profile zeigten eine Verzögerung der $t_{\max}$, manchmal bis zu einigen Stunden, ohne einen erwarteten Einfluss auf die MPA-Exposition über 24 Stunden/Tag.

Bei stabilen nierentransplantierten Patienten, die Ciclosporin als Basis-Immunsuppression erhielten, betrug die gastrointestinale Resorption von MPA 93 % und die absolute Bioverfügbarkeit 72 %. Die Pharmakokinetik von Axympa verhält sich dosisproportional und linear über den untersuchten Dosisbereich von 180 bis 2160 mg.

Im Vergleich zu Nüchtern-Bedingungen hatte die Verabreichung einer einzelnen Dosis von 720 mg Axympa mit einer fettreichen Mahlzeit (55 g Fett, 1000 Kalorien) keinen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit von MPA (AUC), dem für die Wirksamkeit relevantesten pharmakokinetischen Parameter. Es kam jedoch zu einem Abfall der maximalen MPA-Konzentration ($C_{\max}$) um 33 %. Zusätzlich waren t_{lag} und $t_{\max}$ durchschnittlich 3 bis 5 Stunden verzögert, wobei einige Patienten eine $t_{\max}$ von > 15 Stunden aufwiesen. Der Einfluss von Nahrung führt möglicherweise zu einer Überlappung der Resorption von einem zum nächsten Dosisintervall von Axympa. Es wurde allerdings nicht gezeigt, dass dieser Effekt klinisch signifikant ist.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von MPA im Steady State beträgt 50 Liter. Sowohl MPA als auch Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) werden in hohem Maß an Proteine gebunden (97 % bzw. 82 %). Die Konzentration von freier MPA kann unter Bedingungen mit reduzierten Proteinbindungsstellen ansteigen (Urämie, Leberversagen, Hypoalbuminämie, gleichzeitige

Verabreichung von Medikamenten mit hoher Proteinbindung). Dies kann bei Patienten das Risiko von MPA-abhängigen Nebenwirkungen erhöhen.

Elimination

Die Halbwertszeit von MPA beträgt etwa 12 Stunden, die Clearance liegt bei 8,6 l/Stunde.

Metabolisierung

MPA wird hauptsächlich durch die Glucuronyltransferase metabolisiert, die das phenolische Glucuronid von MPA, Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) bildet. MPAG ist der Hauptmetabolit von MPA und zeigt keine biologische Aktivität. Bei stabilen nierentransplantierten Patienten, die Ciclosporin als Basis-Immunsuppression erhalten, werden ungefähr 28 % der oralen Axympha Dosis präsystemisch zu MPAG umgewandelt. Die Halbwertszeit von MPAG ist länger als die von MPA, sie beträgt ungefähr 16 Stunden, die Clearance liegt bei 0,45 l/Stunde.

Ausscheidung

Obwohl vernachlässigbare Mengen von MPA im Urin vorhanden sind ($< 1,0\%$), wird der Großteil von MPA über den Urin als MPAG ausgeschieden. Über die Galle ausgeschiedenes MPAG wird durch die Darmflora dekonjugiert. MPA, die durch diese Dekonjugation entsteht, kann dann reabsorbiert werden. Etwa 6 – 8 Stunden nach Verabreichung einer Dosis Axympha kann in Übereinstimmung mit der Reabsorption von dekonjugierter MPA eine zweite Spitzenkonzentration von MPA gemessen werden. Typisch für die verschiedenen MPA-Präparate ist die große Variabilität der Talspiegel im Blut. Ungefähr bei 2 % der mit Axympha behandelten Patienten wurden hohe morgendliche Tal-Blutspiegel ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) beobachtet. Über die Studien hinweg zeigte die AUC im Steady-State (0 – 12 Stunden), die als Indikator für die Gesamtexposition gilt, eine geringere Variabilität als die entsprechenden Tal-Blutspiegel (C_{trough}).

Pharmakokinetik bei nierentransplantierten Patienten unter Immunsuppression auf Ciclosporin-Basis

Tabelle 2 zeigt die mittleren pharmakokinetischen Parameter von MPA nach Verabreichung von Axympha. In der frühen Posttransplantationsperiode betrugen die mittlere AUC von MPA und die mittlere c_{max} von MPA ungefähr die Hälfte derjenigen Werte, die 6 Monate nach der Transplantation gemessen wurden.

Tabelle 2 Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von MPA nach oraler Gabe von Axympha an nierentransplantierte Patienten unter Immunsuppression auf Ciclosporin-Basis

Erwachsene Langzeit-Mehrfachdosierung 720 mg zweimal täglich (Studie ERLB 301) n = 48	Dosis	t _{max} [*] (h)	c _{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/ml)
14 Tage nach Transplantation.	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 Monate nach Transplantation	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 Monate nach Transplantation	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Erwachsene Langzeit-Mehrfachdosierung 720 mg zweimal täglich 18 Monate nach Transplantation (Studie ERLB 302) n = 18	Dosis	t _{max} [*] (h)	c _{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Kinder 450 mg/m ² Einzeldosis (Study ERL 0106) n = 16	Dosis	t _{max} [*] (h)	c _{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/ml)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* Median

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von MPA war über das Spektrum der normalen Nierenfunktion bis hin zur völligen Niereninsuffizienz unverändert. Im Gegensatz dazu stieg die MPAG-Exposition mit abnehmender Nierenfunktion an; die MPAG-Exposition war bei Anurie etwa 8-mal höher. Die Clearance von MPA und MPAG wird durch Hämodialyse nicht beeinflusst. Die Konzentration an freier MPA kann bei Niereninsuffizienz signifikant ansteigen. Dies könnte durch die verminderte Plasmaproteinbindung von MPA aufgrund von hohen Harnstoff- Konzentrationen im Blut verursacht werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Probanden mit alkoholbedingter Zirrhose blieb die hepatische MPA-Glucuronisierung durch die Leberparenchym-Erkrankung relativ unbeeinflusst. Die Auswirkungen einer Lebererkrankung auf diesen Prozess hängen wahrscheinlich von der speziellen Erkrankung ab. Lebererkrankungen mit vorwiegend biliärer Schädigung, wie z. B. primär biliäre Zirrhose, können einen anderen Effekt haben.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von Axympa bei Kindern und Jugendlichen stehen limitierte Daten zur Verfügung. In obiger Tabelle 2 werden die mittleren (SD) pharmakokinetischen Parameter von MPA bei stabilen pädiatrischen nierentransplantierten Patienten (Alter: 5 bis 16 Jahre) unter Immunsuppression mit Ciclosporin dargestellt. Die mittlere AUC von MA bei einer Dosis von 450 mg/m² war vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen unter einer Dosis von 720 mg Axympa. Die mittlere Clearance von MPA betrug ungefähr 6,7 l/h/m².

Geschlecht

Es gibt keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Axympa.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik bei älteren Patienten wurde formal nicht untersucht. Die MPA-Exposition scheint mit dem Alter nicht klinisch signifikant zu variieren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosierungen mit Mycophenolat-Natrium an Ratten und Mäusen primär betroffenen Organe waren das hämatopoetische und lymphoide System. Aplastische, regenerative Anämie wurde als dosislimitierende Toxizität bei Nagern, denen MPA verabreicht wurde, identifiziert. Die Auswertung von Myelogrammen zeigte eine deutliche Abnahme der erythroiden Zellen (polychromatische Erythroblasten und Normoblasten), eine dosisabhängige Vergrößerung der Milz und einen Anstieg der extramedullären Hämatopoese. Diese Effekte traten bei einer systemischen Exposition auf, die gleich oder niedriger war als die klinische Exposition bei der empfohlenen Dosis von 1,44 g Axympa /Tag für Patienten nach einer Nierentransplantation.

An Hunden wurden gastrointestinale Effekte bei einer systemischen Exposition beobachtet, die gleich oder niedriger als die klinische Exposition bei der empfohlenen Dosis war.

Das nicht klinische Toxizitätsprofil von Mycophenolsäure (als Natriumsalz) stimmt offenbar mit den Nebenwirkungen überein, die beim Menschen in klinischen Studien beobachtet wurden, die derzeit die relevantesten Sicherheitsdaten für die Patientenpopulation darstellen (siehe Abschnitt 4.8).

Drei Assays zur Genotoxizität (*in vitro* Maus-Lymphoma-Assay, Mikrokerntest an V97-Zelllinien vom Chinesischen Hamster und *in vivo* Knochenmark-Mikronukleus-Test bei Mäusen) zeigten, dass Mycophenolsäure (MPA) das Potenzial zur Verursachung chromosomaler Aberrationen hat. Diese Effekte lassen sich auf die pharmakodynamische Wirkung, d. h. Inhibierung der Nukleotidsynthese in anfälligen Zellen, zurückführen. Andere *In-vitro*-Tests zur Genmutation zeigten keine genotoxische Aktivität. Mycophenolsäure (als Natriumsalz) zeigte bei Ratten und Mäusen keine tumorigene Wirkung. Die höchste Dosis, die bei Kanzerogenitätsstudien in Tieren getestet wurde, führte zu einer ca. 0,6- bis 5-mal höheren systemischen Exposition (AUC oder c_{max}) als die, die bei nierentransplantierten Patienten bei der empfohlenen Dosis von 1,44 g/Tag beobachtet wurde. Mycophenolsäure (als Natriumsalz) hatte keinen Effekt auf die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen bis zu Konzentrationen, bei denen eine allgemeine Toxizität und Embryotoxizität beobachtet wurde.

In einer Studie mit Mycophenolsäure (als Natriumsalz) zur Teratogenität an Ratten wurden bei einer Dosierung von nur 1 mg/kg Missbildungen der Nachkommen einschließlich Anophthalmie, Exencephalie und Hernia umbilicalis beobachtet. Die systemische Exposition bei dieser Dosierung beträgt das 0,05-Fache der klinischen Exposition von 1,44 g Axympa /Tag (siehe Abschnitt 4.6).

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie in Ratten verursachte Mycophenolsäure (als Natriumsalz) Entwicklungsverzögerungen (abnorme Pupillenreflexe bei weiblichen und Lösung der Vorhaut bei männlichen Tieren) nach Behandlung mit der Höchstdosis von 3 mg/kg, dabei wurden auch Missbildungen beobachtet. Mycophenolsäure (als Natriumsalz) zeigte phototoxisches Potenzial in einem *in vitro*

durchgeführten 3T3-NRU-Phototoxizitätstest.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Povidon K30 (E1201)
Talkum (E553b)
Hochdisperses, wasserfreies Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

180 mg:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat (E1505)
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid (E551)
Natriumhydrogencarbonat (E500)
Eisenoxid gelb (E172)
Indigotin I Lack (E132)
Natriumdodecylsulfat (E487)

360 mg: Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)

Talkum (E 553b)
Titandioxid (E171)
Triethylcitrat (E1505)
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid (E551)
Natriumhydrogencarbonat (E500)
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid rot (E172)
Natriumdodecylsulfat (E487)

Drucktinte

Schellackglasur, partiell esterifiziert (E904)
Eisenoxid schwarz (E172)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit 10 Tabletten pro Blister in Faltschachteln zu 20 (nur 180 mg), 50, 100, 120 und 250 Tabletten verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um die Unversehrtheit des magensaftresistenten Tablettenüberzuges zu erhalten, sollten die Tabletten nicht zerstoßen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurde gezeigt, dass Mycophenolsäure einen teratogenen Effekt hat (siehe Abschnitt 4.6). Falls das Zerstoßen von Axympa nötig ist, ist die Aufnahme des Pulvers durch Inhalation oder direkten Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien müssen gemäß den lokal gültigen gesetzlichen Bestimmungen entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Axympa 180 mg magensaftresistente Tabletten: 135170
Axympa 360 mg magensaftresistente Tabletten: 135171

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.10.2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.01.2016

10. STAND DER INFORMATION

02/2018

REZEPT- UND APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten