

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myfortic 180 mg – magensaftresistente Tabletten

Myfortic 360 mg – magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Wasserfreie Lactose: 45 mg pro Tablette

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Wasserfreie Lactose: 90 mg pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

180 mg: Die Tabletten sind hellgrün, rund, mit abgeschrägten Kanten und der Prägung "C" auf einer Seite.

360 mg: Die Tabletten sind hellorange, oval, mit der Prägung "CT" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Myfortic soll nur von Ärzten mit Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantationen eingeleitet und fortgeführt werden.

Dosierung

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

Für weitere Informationen bezüglich der entsprechenden therapeutischen Dosis an Natrium-Mycophenolat und Mycophenolatmofetil siehe Abschnitt 4.4 und 5.2.

Bei De-novo-Patienten muss die Behandlung mit Myfortic innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation beginnen.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Menschen

Die empfohlene Dosis bei älteren Patienten ist zweimal täglich 720 mg.

Patienten mit eingeschränkter 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 $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) müssen sorgfältig überwacht werden und die tägliche Dosis von Myfortic darf 1440 mg nicht überschreiten.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Behandlung während einer Abstoßungsreaktion

Renale Transplantat-Abstoßungsreaktionen führten zu keiner Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Änderung der Dosierung oder Unterbrechung der Anwendung von Myfortic ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Myfortic kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Patienten können eine Möglichkeit auswählen, die sie dann beibehalten müssen (siehe Abschnitt 5.2).

Auf Grund der teratogenen Effekte von Mycophenolat sollte die Unversehrtheit des magensaftresistenten Tablettenüberzuges erhalten bleiben und Myfortic Tabletten nicht zerstoßen werden. Wenn ein Zerstoßen von Myfortic Tabletten erforderlich ist, ist eine Inhalation des Pulvers oder ein direkter Kontakt des Pulvers mit Haut oder Schleimhäuten zu vermeiden. Sollte dennoch ein Kontakt erfolgen, ist die entsprechende Stelle gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen; Augen sind mit klarem Wasser zu spülen.

4.3 Gegenanzeigen

Myfortic sollte bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Natrium-Mycophenolat, Mycophenolsäure oder Mycophenolatmofetil oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) nicht angewendet werden.

Myfortic sollte von gebärfähigen Frauen, die keine wirkungsvolle Verhütung betreiben, nicht angewendet werden. Zudem sollte eine Behandlung mit Myfortic bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.6).

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

Myfortic sollte von stillenden Müttern nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva inklusive Myfortic erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (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, dürfen die Patienten sich nur begrenzt dem Sonnen- oder UV-Licht aussetzen und sollen schützende Kleidung tragen, und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor benutzen.

Patienten, die mit Myfortic behandelt werden, müssen 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, Myfortic eingeschlossen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (bakterielle, Pilz-, virale und Protozoen-), tödliche Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Zu den opportunistischen Infektionen zählen sowohl die BK-Virus assoziierte Nephropathie als auch die JC-Virus assoziierte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oft im Zusammenhang mit einer hohen immunsuppressiven Belastung und können zu schwerwiegenden und tödlichen Zuständen führen. Ärzte sollten dies bei der Differentialdiagnose von immunsupprimierten Patienten mit einer Verschlechterung der renalen Funktion oder der neurologischen Symptomatik bedenken.

Es wurde über Fälle von Hypogammaglobulinämien in Verbindung mit rezidivierenden Infektionen bei Patienten, die Myfortic in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten, berichtet. Die Umstellung von MPA-Derivaten auf ein alternatives Immunsuppressivum führte in einigen Fällen dazu, dass sich die Serum-IgG-Spiegel wieder normalisierten. Patienten, die mit Myfortic therapiert werden und rezidivierende Infektionen entwickeln, sollten ihre Serum-Immunglobulin-Spiegel messen lassen. In Fällen von anhaltenden, klinisch relevanten Hypogammaglobulinämien sollten unter Berücksichtigung

der möglichen zytostatischen Effekte, welche Mycophenolsäure auf T- und B-Lymphozyten hat, geeignete klinische Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

Es wurden Fälle von Bronchiektasen bei Patienten, die Myfortic in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten, berichtet. Die Umstellung von MPA-Derivaten auf ein anderes Immunsuppressivum bewirkte in einigen dieser Fälle eine Verbesserung der respiratorischen Symptome. Das Risiko von Bronchiektasen kann mit Hypogammaglobulinämie oder mit einem direkten Effekt auf die Lunge zusammenhängen. Es wurden auch isolierte Fälle von interstitiellen Lungenerkrankungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Patienten, die anhaltende pulmonale Symptome, wie Husten und Atemnot, entwickeln, auf jegliche Hinweise einer zugrunde liegenden interstitiellen Lungenerkrankung untersucht werden.

Die Reaktivierung von Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV) wurde bei Patienten beobachtet, die mit Immunsuppressiva, einschließlich dem Mycophenolsäure(MPA)-Derivat Myfortic und Mycophenolatmofetil (MMF) behandelt wurden. Es wird die Überwachung auf klinische und labortechnische Signale von infizierten Patienten empfohlen.

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

Patienten, die mit Myfortic behandelt werden, müssen bezüglich des Auftretens von Blutkrankheiten (z.B. Neutropenie oder Anämie – s. Abschnitt 4.8) überwacht werden, die auf Mycophenolsäure (MPA) selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückgeführt werden kann. Von Patienten, die Myfortic einnehmen, muss regelmäßig ein komplettes Blutbild erstellt werden: Im ersten Monat wöchentlich, im zweiten und dritten Monat 14-tägig und danach monatlich während des ersten Behandlungsjahres.

Sollte eine Blutkrankheit auftreten (z.B. eine Neutropenie mit einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$), muss die Therapie mit Myfortic möglicherweise unterbrochen oder beendet werden.

Die Patienten müssen informiert werden, dass Impfungen während der Behandlung mit Myfortic weniger wirksam sein können und dass die Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen vermieden werden soll (siehe Abschnitt 4.5). Eine Gripeschutzimpfung kann 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, darf Myfortic Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

Es wird empfohlen, Myfortic nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Anwendung von beiden Arzneimitteln nicht untersucht wurde.

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

Myfortic wurde in Kombination mit Kortikosteroiden und Ciclosporin angewendet. Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der zusätzlichen Anwendung einer Induktionstherapie, wie z. B. mit Anti-Lymphozyten Globulin oder Basiliximab.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Myfortic in Kombination mit anderen Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus) wurde nicht untersucht.

Myfortic enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Myfortic ist ein IMPDH (Inosin Monophosphat Dehydrogenase) Inhibitor. Deshalb soll Myfortic bei Patienten mit einem seltenen hereditären Mangel an Hypoxanthin-Guanin Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT), wie Lesch-Nyan und Kelley-Seegmiller Syndrom, vermieden werden.

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

Teratogene Effekte

Mycophenolat wirkt beim Menschen stark teratogen. Spontane Fehlgeburten (Häufigkeit 45 bis 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Häufigkeit 23 bis 27 %) wurden nach Mycophenolatmofetil Exposition in der Schwangerschaft berichtet. Aus diesem Grund ist Myfortic in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht. Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor, während und nach der Behandlung mit Myfortic über die Risiken aufgeklärt werden und die Empfehlungen aus Abschnitt 4.6 befolgen. Ärzte sollten sicherstellen, dass Frauen, die Mycophenolat anwenden, die Risiken einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und die Notwendigkeit der sofortigen Benachrichtigung ihres Arztes im Fall einer möglichen Schwangerschaft, verstehen.

Schwangerschaftsverhütung (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 sollten Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der

Behandlung sowie für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Myfortic mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden, es sein denn Abstinenz ist die gewählte Methode der Empfängnisverhütung. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden, um das Risiko für ein Versagen der Verhütung und eine ungewollte Schwangerschaft zu minimieren.

Hinweise zur Verhütung für Männer, siehe Abschnitt 4.6.

Schulungsmaterialien

Um Patienten darin zu unterstützen, eine fetale Exposition mit Mycophenolate zu vermeiden, und um zusätzliche wichtige Sicherheitsinformationen zu vermitteln, wird der Inhaber der Zulassung Angehörigen der Gesundheitsberufe Schulungsmaterialien zur Verfügung stellen. Diese Schulungsmaterialien werden die Warnhinweise zur Teratogenität von Mycophenolat verdeutlichen, Ratschläge zur Verhütung vor Behandlungsbeginn sowie Aufklärung über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests geben. Frauen im gebärfähigen Alter und, soweit erforderlich, männliche Patienten sollten vollumfängliche Informationen über das teratogene Risiko und die Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung durch den Arzt erhalten.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Während der Behandlung und für mindestens 6 Woche nach Abschluss der Behandlung mit Mycophenolat sollten Patienten kein Blut spenden. Männer sollten während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Abschluss der Behandlung mit Mycophenolat keinen Samen spenden.

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 Myfortic als auch Aciclovir oder Ganciclovir erhalten, wurde nicht untersucht. Gesteigerte Spiegel von Mycophenolsäureglucuronid (MPAG) und Aciclovir/Ganciclovir können auftreten, wenn Aciclovir/Ganciclovir und Myfortic gemeinsam verabreicht werden; möglicherweise ist dies das Ergebnis einer Konkurrenz der Substanzen bei der tubulären Sekretion. Die Änderungen der Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) Pharmakokinetik ist 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 müssen eingehalten und die Patienten sorgfältig beobachtet werden.

Gastroprotektive Mittel:

Magnesium und Aluminium-haltige Antazida:

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

Protonenpumpen-Inhibitoren:

Nach 4-tägiger Gabe von Myfortic und 40 mg 2-mal täglich Pantoprazol bei gesunden Probanden konnte keine Änderung in der Pharmakokinetik von MPA beobachtet werden. Es gibt keine Daten über andere Protonenpumpen-Inhibitoren in hoher Dosierung.

Orale Verhütungsmittel:

Interaktionsstudien zwischen MMF und oralen Verhütungsmitteln zeigten keine Interaktionen. Aufgrund des metabolischen Profils von MPA werden auch keine Interaktionen zwischen oralen Verhütungsmitteln und Myfortic erwartet.

Colestyramin und Arzneistoffe, die Gallensäuren binden:

Arzneistoffe 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 Myfortic nur mit Vorsicht gegeben oder durchgeführt werden.

Ciclosporin:

Bei stabilen Nierentransplantationspatienten wurde die Pharmakokinetik von Ciclosporin durch die wiederholte Gabe von Myfortic nicht beeinflusst. Die gemeinsame Gabe von Ciclosporin und Mycophenolatmofetil führt jedoch zu einer verringerten MPA-Exposition. Bei gemeinsamer Anwendung von Ciclosporin und Myfortic kann Ciclosporin die Konzentration von MPA ebenfalls senken (um ungefähr 20 %, wie aus Daten zu Mycophenolatmofetil extrapoliert wurde), das genaue Ausmaß dieser Senkung wurde jedoch nicht ermittelt. Die Studien zur Wirksamkeit wurden jedoch in Kombination mit Ciclosporin durchgeführt, so dass diese Interaktion keinen Einfluss auf die Dosierungsempfehlung für Myfortic hat. Für den Fall einer Unterbrechung oder Beendigung der Ciclosporin-Einnahme, sollte die Dosierung von MPA in Abhängigkeit vom immunsuppressiven Protokoll insgesamt überprüft werden.

Tacrolimus:

In einer Calcineurin-Cross-over-Studie an Patienten mit stabilem Nierentransplantat wurde die Steady-state-Pharmakokinetik von Myfortic bei gleichzeitiger Behandlung mit Sandimmun Neoral oder 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 Sandimmun Neoral. Zusätzlich verdoppelte sich beim Wechsel von Sandimmun Neoral zu Tacrolimus die intraindividuelle Variabilität der AUC von MPA. Ärzte müssen diese Erhöhung der AUC und der Variabilität von MPA berücksichtigen und abhängig von der klinischen Situation die Dosierung von Myfortic anpassen. Eine engmaschige klinische Überwachung muss erfolgen, wenn ein Wechsel von einem Calcineurin-Inhibitor zu einem anderen Calcineurin-Inhibitoren geplant ist.

Lebendimpfstoffe:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem 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 der Beendigung der Behandlung mit Myfortic mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden, es sei denn, sexuelle Abstinenz wird als Verhütungsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden.

Schwangerschaft

Die Einnahme von Myfortic während der Schwangerschaft ist kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht. Um eine ungewollte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen, sollte eine Behandlung nicht begonnen werden, bevor ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen über das erhöhte Risiko von Fehlgeburten und kongenitalen Missbildungen vor der Behandlung mit Myfortic aufgeklärt werden sowie zur Schwangerschaftsverhütung und -planung beraten werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Myfortic sollen 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-Natrium auszuschließen.

Es wird empfohlen, 8 bis 10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8 bis 10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8 bis 10 Tage danach durchgeführt werden, und unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Myfortic. Schwangerschaftstests sollten wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z.B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests sollten mit der Patientin besprochen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, im Falle einer Schwangerschaft umgehend ihren Arzt aufzusuchen.

- Mycophenolat wirkt beim Menschen stark teratogen, mit einem erhöhten Risiko für spontane Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen bei Anwendung während einer Schwangerschaft: Auch spontane Fehlgeburten wurden bei 45 bis 49 % der schwangeren Frauen berichtet, die Mycophenolatmofetil ausgesetzt waren; im Vergleich dazu wurde bei Patientinnen mit solider Organtransplantation, die anderen Immunsuppressiva als Mycophenolatmofetil ausgesetzt waren, eine Aborthäufigkeit zwischen 12 bis 33 % berichtet.
- Nach Berichten aus der Literatur traten Missbildungen bei 23 bis 27 % der Lebendgeburten bei Frauen auf, die Mycophenolatmofetil während der Schwangerschaft ausgesetzt waren (im Vergleich dazu waren es bei 2 bis 3 % der Lebendgeburten in der Gesamtpopulation und etwa bei 4 bis 5 % bei Lebendgeburten von Transplantatempfängern solider Organe, die mit anderen Immunsuppressiva als Mycophenolatmofetil behandelt wurden).

Nach Markteinführung wurden kongenitale Missbildungen (einschließlich multiple Missbildungen) bei Kindern von Patienten beobachtet, die während der Schwangerschaft Mycophenolat-Natrium in Kombination mit anderen Immunsuppressiva ausgesetzt waren. Die folgenden Missbildungen wurden am häufigsten berichtet:

- Missbildungen der Ohren (z. B. anormal geformtes oder fehlendes Außenohr), 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 vereinzelte Berichte über folgende Missbildungen:

- Mikrophthalmie;
- angeborene Plexuszyste;
- Fehlen des Septum pellucidum;
- Fehlen des Geruchsnervs.

Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Männer

Begrenzte klinische Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Mycophenolsäure-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 Mycophenolsäure eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Fortpflanzungsfähige männliche Patienten sollen von einem qualifizierten Angehörigen der Gesundheitsberufe über die möglichen Risiken ein Kind zu zeugen informiert und entsprechend beraten werden.

Stillzeit

MPA tritt in die Muttermilch von stillenden Ratten über.

Es ist nicht bekannt, ob Myfortic beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Aufgrund des Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen von MPA beim gestillten Säugling ist Myfortic für stillende Mütter kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Auswirkung von Myfortic 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).

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

Es wurden keine Studien 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 folgenden Nebenwirkungen umfassen unerwünschte Arzneimittelwirkungen, 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 von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4). 2 (0,9 %) der De-novo-Patienten und 2 (1,3 %) der Patienten mit länger zurückliegender Transplantation, die bis zu einem Jahr Myfortic erhielten, entwickelten maligne Erkrankungen oder Lymphome. Nicht-Melanomartige Hautkarzinome traten bei 0,9 % der De-novo-Patienten und 1,8 % der Patienten mit länger zurückliegender Transplantation auf, die Myfortic bis zu einem Jahr einnahmen; andere Arten von Malignität 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 nach De-novo- Nierentransplantation, die Myfortic zusammen mit anderen Immunsuppressiva in kontrollierten klinischen Studien mit einem Jahr Nachbeobachtung erhielten, waren Cytomegalie-Virus (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 maintenance-Patienten beobachtet.

Ältere Menschen

Ältere Patienten können grundsätzlich einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen einer Immunsuppression unterliegen.

Andere Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf Myfortic zurückzuführen sind und während kontrollierter klinischer Studien bei nierentransplantierten Patienten auftraten, denen Myfortic 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 (einschl. 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	Sehr häufig	Hypokalziämie, Hypokaliämie, Hyperurikämie
	Häufig	Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie
	Gelegentlich	Anorexie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus*, Hypercholesterinämie*, Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Angst
	Gelegentlich	Ungewöhnliche Träume*, Wahnwahrnehmung*, Schlaflosigkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Tremor,
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis*, verschwommenes Sehen*
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
	Häufig	Hypotonie
	Gelegentlich	Lymphozele*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten, Atemnot
	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenstauung*, Stenoseatmung*, Lungenödeme,
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Diarrhö
	Häufig	Bauchblähung, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Gastritis, Übelkeit, Erbrechen

	Gelegentlich	Schmerzhafte Bauchdeckenspannung, gastrointestinale Blutung, Aufstoßen, Mundgeruch*, Ileus*, Lippenulzeration*, Ösophagitis*, Subileus*, Zungenverfärbung*, trockener Mund*, gastroösophagale Refluxkrankheit*, Gingivahyperplasie*, Pankreatitis, Verstopfung des Ohrspeicheldrüsenausführgangs*, peptisches Ulcus*, Peritonitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Abnormale Leberfunktionstests
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Akne, Pruritus
	Gelegentlich	Alopezie,
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
	Häufig	Myalgie
	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	Asthenie, Müdigkeit, periphere Ödeme, 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.

Bemerkung: Nierentransplantationspatienten wurden bis zu einem Jahr mit 1440 mg Myfortic 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 Postmarketing-Erfahrung wurde Hautausschlag und Agranulozytose als Nebenwirkung identifiziert.

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

Derivate in Zusammenhang gebracht:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Schwere, manchmal lebensbedrohliche Infektionen einschließlich Meningitis, infektiöser Endokarditis, Tuberkulose und atypische mykobakterielle Infektionen. Es wurden sowohl Fälle von BK-Virus assoziierter Nephropathie als auch von JC-Virus assoziierter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten, die mit Immunsuppressiva, Myfortic eingeschlossen, behandelt wurden, berichtet (s. 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).

Erkrankungen des Immunsystems:

Hypogammaglobulinämien wurden bei Patienten berichtet, die Myfortic in Kombination mit anderen Immunsuppressiva einnehmen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Vereinzelt wurde über interstitielle Lungenerkrankungen bei Patienten berichtet, die mit Myfortic in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Es wurden Fälle von Bronchiektasien in Kombination mit anderen Immunsuppressiva berichtet.

Vereinzelt wurden Patienten mit morphologischen Veränderungen der Neutrophilen, einschließlich der Pelger-Huet-Anomalie beobachtet, die mit MPA-Derivaten behandelt wurden. 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 fälschlicher Weise als Anzeichen einer Infektion bei immunsupprimierten Patienten - wie unter Myfortic Therapie - interpretiert werden kann.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Kolitis, CMV-Gastritis, intestinale Perforation, Magengeschwüre, Zwölffingerdarmgeschwüre.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen:

Es wurden Fälle von spontanen Fehlgeburten berichtet, vor allem bei Patientinnen nach Mycophenolat-Exposition während des ersten Schwangerschaftstrimesters (siehe Abschnitt 4.6).

Kongenitale Erkrankungen:

Kongenitale Missbildungen wurden beobachtet, die während der Schwangerschaft Mycophenolat in Kombination mit anderen Immunsuppressiva ausgesetzt waren (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 dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Es wurden Fälle von beabsichtigter und versehentlicher Überdosierung mit Myfortic berichtet, wobei jedoch nicht bei allen Patienten damit verbundene Nebenwirkungen beobachtet wurden.

In jenen Fälle von Überdosierung, bei denen Nebenwirkungen berichtet wurden, entsprachen diese Nebenwirkungen dem bekannten Sicherheitsprofil dieser Arzneimittelklasse (vor allem Blutdyskrasien, 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 eingreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva , ATC Code: L04 AA06

MPA ist ein potenter, selektiver, nichtkompetitiver und reversibler Inhibitor der Inosin Monophosphat Dehydrogenase und hemmt daher den De-novo Syntheseweg von Guanotin Nukleotiden 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 Natrium-Mycophenolat nahezu vollständig resorbiert. Durch die magensaftresistente Formulierung betrug die Zeit bis zur maximalen Mycophenolsäure (MPA) -Konzentration (t_{max}) 1,5 – 2 Stunden. Ungefähr 10 % aller morgens ermittelten pharmakokinetischen Profile zeigten ein verzögertes t_{max} , manchmal bis zu einigen Stunden, ohne einen erwarteten Einfluss auf die MPA-Exposition über 24 Stunden/Tag.

Bei stabilen nierentransplantierten Patienten, die eine Basisimmunsuppression mit Ciclosporin erhielten, betrug die gastrointestinale Resorption von MPA 93 % und die

absolute Bioverfügbarkeit 72 %. Die Pharmakokinetik von Myfortic 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 Myfortic 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 ein t_{\max} von > 15 Stunden aufwiesen. Der Einfluss von Nahrung führt möglicherweise zu einer Überlappung der Resorption von einem zum nächsten Dosisintervall von Myfortic. 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, nämlich 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 unerwünschten Wirkungen erhöhen.

Biotransformation:

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 eine Basisimmunsuppression mit Ciclosporin erhalten, werden ungefähr 28 % der oralen Myfortic-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/h.

Elimination

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

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 Myfortic-Dosis kann eine zweite Spitzenkonzentration von MPA gemessen werden – in Übereinstimmung mit der Reabsorption von dekonjugierter MPA. Es gibt bei allen MPA-Produkten hohe Schwankungen in den MPA Trough-Level. Bei ca. 2% der Patienten, die mit Myfortic behandelt wurden, konnten hohe Morgen-Trough-Level ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) beobachtet werden. Jedoch zeigte in Studien die AUC im Steady-State (0-12h), bezeichnet für die gesamte Exposition, eine geringere Schwankung als die korrespondierende C_{trough}

Pharmakokinetik bei nierentransplantierten Patienten unter Ciclosporin-Basis-Immunsuppression:

In der folgenden Tabelle 2 werden mittlere pharmakokinetische Parameter von MPA nach Myfortic-Verabreichung aufgeführt.

In der frühen Posttransplantationsperiode betragen die mittlere AUC von MPA und die mittlere c_{\max} von MPA ungefähr die Hälfte von denjenigen Werten, die 6 Monate nach der Transplantation gemessen wurden.

Tabelle 2

Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von MPA nach oraler Gabe von Myfortic an Nieren-transplantierte Patienten unter Ciclosporin-Basisimmunsuppression

Erwachsene Langzeit- Mehrfachdosierung Zweimal täglich 720 mg (Studie ERLB 301) n=48	Dosis	t_{max}* (h)	c_{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg_xh/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 Zweimal täglich 720 mg 18 Monate nach Transplantation (Studie ERLB 302) n=18	Dosis	t_{max}* (h)	c_{max} (µg/ml)	AUC 0-12 (µg_xh/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Kinder Einzeldosis (Studie ERL 0106) n=16	Dosis	t_{max}* (h)	c_{max} (µg/ml)	AUC 0-∞ (µg_xh/ml)
	450 mg/m ²	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

* Median

Nierenfunktionsstörung:

Die Pharmakokinetik von MPA war unverändert über das Spektrum der normalen Nierenfunktion bis hin zur völligen Niereninsuffizienz.

Im Gegensatz dazu stieg die MPAG-Exposition mit abnehmender Nierenfunktion an; die MPAG-Exposition war bei Anurie etwa achtmal 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 Alkohol-bedingter 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 Myfortic bei Kindern und Jugendlichen stehen limitierte Daten zur Verfügung. In der oben gezeigten 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 MPA bei einer Dosis von 450 mg/m² war vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen unter einer Dosis von 720 mg Myfortic. Die mittlere Clearance von MPA betrug ungefähr 6,7 l/h/m².

Geschlecht:

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

Ältere Menschen:

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 Natrium-Mycophenolat 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 Erythrozyten (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 als die klinische Exposition bei der empfohlenen Dosis von 1,44 g Myfortic/Tag für Patienten nach einer Nierentransplantation lag.

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

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 relevanteren Daten zur Arzneimittelsicherheit bei Patienten darstellen (siehe Abschnitt 4.8).

Drei Assays zur Genotoxizität (in vitro Maus Lymphoma Assay, Mikronukleustest in V97 Chinesischen Hamsterzellen und in vivo Maus Knochenmark Mikronukleus Test) zeigten, dass Mycophenolsäure (MPA) das Potenzial zur Verursachung von chromosomalen Aberrationen hat. Diese Effekte können in Verbindung zur pharmakodynamischen Wirkungsweise, d. h. Inhibierung der Nukleotidsynthese in anfälligen Zellen, stehen. Andere in vitro Tests zur Genmutation zeigten keine genotoxische Aktivität.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) löst keine Tumoren in Ratten und Mäusen aus. Die höchste Dosis, die bei Tier- Kanzerogenitätsstudien getestet wurde, führte zu einer ca. 0,6 bis fünf Mal höheren systemischen Exposition (AUC oder c_{max}) als die, die bei Nierentransplantationspatienten 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 generell eine Toxizität und Embryotoxizität beobachtet wurde.

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

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie in Ratten verursachte Mycophenolsäure (als Natriumsalz) Entwicklungsverzögerungen (abnorme Pupillenreflexe bei weiblichen und „preputial separation“ bei männlichen Tieren) nach Behandlung mit der Höchstdosis von 3 mg/kg, bei der auch Missbildungen beobachtet wurden.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) zeigte phototoxisches Potenzial in einem in vitro 3T3 NRU Photoxizitätstest.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Maisstärke

Povidon

Crospovidon

Wasserfreie Lactose

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat.

Tablettenüberzug:

180 mg: Hypromellosephthalat

Titandioxid (E171)

Eisenoxid gelb (E172)

Indigocarmin (E132)

360 mg: Hypromellosephthalat

Titandioxid (E171)

Eisenoxid gelb (E172)

Eisenoxid rot (E 172)

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 Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Polyamid/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu je 10 Tabletten pro Blister verpackt. Die Menge beträgt 20 (nur bei Myfortic 180 mg), 50, 100 120 oder 250 Tabletten pro Schachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Tabletten dürfen nicht zerstoßen werden, um die Unversehrtheit des magensaftresistenten Tablettenüberzuges zu erhalten (s. Abschnitt 4.2)

Mycophenolsäure zeigte einen teratogenen Effekt (s. Abschnitt 4.6). Wenn ein Zerstoßen von Myfortic Tabletten erforderlich ist, ist eine Inhalation des Pulvers oder ein direkter Kontakt des Pulvers mit Haut oder Schleimhäuten zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen..

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

180 mg: 1-25367

360 mg: 1-25368

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.04.2004/10.10.2008

10. STAND DER INFORMATION

08/2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

NR, apothekenpflichtig

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich

Myfortic 180 mg - magensaftresistente Tabletten: 120 Stück

Myfortic 360 mg - magensaftresistente Tabletten: 120 Stück