

Myfenax 250 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Myfenax 250 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolatmofetil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Das Kapselunterteil ist opaque, karamellfarben mit Aufdruck „250“ in schwarzer Drucktinte in Längsrichtung.

Das Kapseloberteil ist opaque, hellblau mit Aufdruck „M“ in schwarzer Drucktinte in Längsrichtung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Myfenax ist in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Myfenax soll von entsprechend qualifizierten Transplantations-spezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

Dosierung

Anwendung bei Nierentransplantation

Erwachsene

Eine orale Myfenax Therapie sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Nierentransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g).

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren

Die empfohlene Dosis Mycophenolatmofetil beträgt 600 mg/m² zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g). Myfenax Kapseln sollten nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,25 m² verordnet werden. Patienten mit einer Körperoberfläche von 1,25 m² bis 1,5 m² können Myfenax Kapseln in einer Dosis von zweimal täglich 750 mg (Tagesdosis: 1,5 g) verordnet bekommen. Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m² können Myfenax Kapseln in einer Dosis von zweimal täglich 1 g verordnet bekommen (Tagesdosis: 2 g). Da im Vergleich zu Erwachsenen in dieser Altersgruppe einige der Nebenwirkungen häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.8), kann eine vorübergehende Herabsetzung der Dosis oder ein Abbruch der Behandlung notwendig sein; hierbei müssen relevante klinische Faktoren wie die Stärke der Reaktion berücksichtigt werden.

Kinder < 2 Jahren

Für Kinder unter 2 Jahren liegen begrenzte Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vor. Sie reichen nicht aus, um Dosierungsvorschläge zu machen, und daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung bei Herztransplantation

Erwachsene

Eine orale Myfenax Therapie sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Herztransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

Kinder und Jugendliche

Zu pädiatrischen Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei Lebertransplantation

Erwachsene

Mycophenolatmofetil sollte nach einer Lebertransplantation für die ersten 4 Tage intravenös verabreicht werden, dann, sobald eine solche vertragene wird, soll die orale Gabe von Myfenax begonnen werden. Bei Lebertransplantationspatienten beträgt die empfohlene orale Dosis zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

Kinder und Jugendliche

Zu pädiatrischen Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei besonderen Patienten-gruppen

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen erweist sich die empfohlene Dosis von zweimal täglich 1 g für nierentransplantierte Patienten und von zweimal täglich 1,5 g für Herz- oder Lebertransplantierte als geeignet.

Niereninsuffizienz

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zweimal täglich zu vermeiden. Diese Patienten sollen zudem sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Zu Herz- oder Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Schwere Leberinsuffizienz

Bei nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Zu herztransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden liegen keine Daten vor.

Behandlung während einer Abstoßungs-reaktion

Mycophenolsäure (MPA) ist der aktive Metabolit von Mycophenolatmofetil. Eine renale Transplantatabstoßungsreaktion führt nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Anwendung von Myfenax ist nicht erforderlich. Es liegt kein Grund für eine Dosisanpassung von Myfenax nach Herztransplantatabstoßung vor. Pharmakokinetische Daten bei Lebertransplantatabstoßung liegen nicht vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung gezeigt hat, sollten die Kapseln von Myfenax nicht geöffnet oder zerdrückt werden, um die Inhalation des in den Kapseln enthaltenen Pulvers oder einen direkten Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten zu vermeiden. Falls es zu einem solchen Kontakt kommt, gründlich mit Seife und Wasser waschen; Augen mit klarem Wasser spülen.

4.3 Gegenanzeigen

Myfenax darf bei Patienten, die überempfindlich gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind, nicht angewendet werden. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Myfenax wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

Eine Myfenax 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).

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neoplasien

Patienten, die unter einer Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich Myfenax, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint hierbei eher von der Intensität und der Dauer der Immunsuppression als von der Verwendung eines bestimmten Mittels abzuhängen. Um das Hautkrebsrisiko auf ein Minimum zu reduzieren, wird grundsätzlich geraten, sich nur begrenzt und mit schützender Kleidung dem Sonnen- und Ultraviolett (UV)-Licht auszusetzen und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor zu benutzen.

Infektionen

Patienten, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Myfenax, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische (verursacht durch Bakterien, Pilze, Viren und Protozoen) Infektionen, tödliche Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Derartige Infektionen schließen latente virale Reaktivierung, wie z.B. Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung und durch Polyomaviren hervorgerufene Infektionen (BK-Virus-Nephropathie, JC-Virus verbundene progressive multifokale Leukoencephalo-

Myfenax 250 mg Hartkapseln

TEVA

pathie [PML]) ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung sind bei Virusträgern unter Anwendung von Immunsuppressiva berichtet worden. Diese Infektionen sind häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtexposition verbunden und können zu einer schwerwiegenden oder tödlichen Erkrankung führen, die Ärzte bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen differentialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen.

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist über Hypogammaglobulinämie in Verbindung mit wiederkehrenden Infektionen berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolatmofetil auf ein alternatives Immunsuppressivum zu einer Normalisierung der Serum-IgG-Werte. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen, die mit Mycophenolatmofetil behandelt werden, sollten die Serum-Immunglobuline gemessen werden. In Fällen von anhaltender, klinisch relevanter Hypogammaglobulinämie sollten geeignete klinische Maßnahmen, unter Beachtung der starken zytostatischen Wirkung, die Mycophenolsäure auf T- und B-Lymphozyten hat, in Betracht gezogen werden.

Bei Erwachsenen und Kindern, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, sind Fälle von Bronchiektasie berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolatmofetil auf ein anderes Immunsuppressivum zu einer Verbesserung der Atemwegsbeschwerden. Das Risiko einer Bronchiektasie kann mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert oder eine direkte Auswirkung auf die Lunge sein. In Einzelfällen wurden auch interstitielle Lungenerkrankung und Lungenfibrose berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten, die anhaltende pulmonale Symptome, wie Husten oder Dyspnoe entwickeln, umgehend ärztlich zu untersuchen.

Blut und Immunsystem

Patienten, die mit Myfenax behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens einer Neutropenie zu überwachen, die auf Myfenax selbst, auf die begleitend gegebenen Arzneimittel, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die mit Myfenax behandelt werden, soll ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Behandlungsjahres erhoben werden. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilen-Zahl $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$), könnte es angebracht sein, die Behandlung mit Myfenax abzubrechen oder zu unterbrechen.

Fälle von aregenerativer Anämie (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, berichtet. Der Mechanismus einer

durch Mycophenolatmofetil induzierten PRCA ist unbekannt. Eine PRCA kann nach einer Dosisreduktion oder einem Abbruch der Therapie mit Myfenax reversibel sein. Bei Transplantationspatienten sollte eine Änderung der Behandlung mit Myfenax nur unter geeigneter Kontrolle vorgenommen werden, um das Risiko einer Abstoßungsreaktion so gering wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Myfenax behandelt werden, sollen angewiesen werden, sofort über jedes Anzeichen einer Infektion, unerwartete Blutergüsse, Blutungen oder andere Manifestationen einer Knochenmarksdepression zu berichten.

Die Patienten sollen informiert werden, dass Impfungen während der Behandlung mit Myfenax weniger wirksam sein können und dass die Anwendung von attenuierten Lebend-Impfstoffen vermieden werden soll (siehe Abschnitt 4.5). Eine Grippeimpfung könnte vorteilhaft sein. Der verschreibende Arzt soll sich an die nationalen Richtlinien zur Grippeimpfung halten.

Verdauungstrakt

Mycophenolatmofetil ist mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt – einschließlich seltener Fälle von gastrointestinalen Ulcera, Blutungen und Perforationen – in Zusammenhang gebracht worden. Myfenax sollte bei Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

Myfenax ist ein Inhibitor der Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH). Aus diesem Grund soll das Präparat bei Patienten mit seltener erblicher Defizienz der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) wie dem Lesch-Nyhan- und dem Kelley-Seegmiller-Syndrom nicht angewandt werden.

Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei der Umstellung von Kombinationstherapien, die Immunsuppressiva enthalten, die den enterohepatischen Kreislauf von MPA beeinflussen, z. B. Ciclosporin, auf andere Kombinationstherapien, die keine solchen Auswirkungen haben, z. B. Sirolimus, Belatacept, oder umgekehrt, da dies zu Veränderungen der MPA-Exposition führen kann. Arzneimittel anderer Substanzklassen, die den enterohepatischen Kreislauf von MPA beeinflussen, z. B. Colestyramin, sollten mit Vorsicht angewendet werden, da hierdurch die Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil verringert werden können (siehe auch Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, Mycophenolatmofetil nicht zusammen mit Azathioprin zu geben, da die gleichzeitige Anwendung nicht untersucht worden ist.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Tacrolimus oder Sirolimus wurde noch nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten kann das Risiko für Nebenwirkungen im Vergleich zu jüngeren erhöht sein; dazu zählen bestimmte Infek-

tionen (einschließlich invasiver Gewebebefall durch das Zytomegalie-Virus) und möglicherweise gastrointestinale Blutungen und Lungenödem (siehe Abschnitt 4.8).

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 Myfenax in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Weibliche und männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und vor, während und nach Behandlung mit Mycophenolat die Empfehlungen in Abschnitt 4.6 befolgen (z. B. Verhütungsmethoden, Schwangerschaftstests). Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen und Männer, 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)

Aufgrund des mutagenen und teratogenen Potenzials von Mycophenolat müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie noch für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Myfenax zwei zuverlässige Formen der Kontrazeption gleichzeitig anwenden; es sei denn, Abstinenz wird als Kontrazeptionsmethode gewählt (siehe Abschnitt 4.5).

Sexuell aktiven Männern wird empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen. Die Anwendung von Kondomen gilt sowohl für fortpflanzungsfähige Männer als auch für Männer mit Vasektomie, da die Risiken, die mit dem Transfer von Samenflüssigkeit verbunden sind, auch bei Männern mit Vasektomie bestehen. Zusätzlich wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolat eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Schulungsmaterialien

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt Angehörigen der Gesundheitsberufe Schulungsmaterialien zur Verfügung, um Patienten zu unterstützen, eine Exposition des Fetus gegenüber Mycophenolat zu vermeiden, und um weitere wichtige Sicherheitsinformationen bereitzustellen. Die Schulungsmaterialien werden die Warnhinweise zur Teratogenität von Mycophenolat 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.

Myfenax 250 mg Hartkapseln

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir

Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil und Aciclovir zusammen verabreicht wurden. Die Veränderungen der Pharmakokinetik von MPAG (dem phenolischen Glucuronid von MPA) waren minimal (MPAG-Anstieg um 8 %) und werden als klinisch nicht signifikant betrachtet. Da die Plasmakonzentrationen von MPAG und von Aciclovir bei Niereninsuffizienz erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil und Aciclovir oder deren Prodrugs, z. B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es kann zu einem weiteren Konzentrationsanstieg der beiden Substanzen kommen.

Antazida und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Mycophenolatmofetil mit Antazida, wie z. B. Magnesium- und Aluminiumhydroxid und Protonenpumpeninhibitoren, einschließlich Lansoprazol und Pantoprazol, wurde eine verringerte MPA-Exposition beobachtet. Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Transplantatabstoßungen oder Transplantatverlusten zwischen Patienten, die mit Mycophenolatmofetil und Protonenpumpeninhibitoren und Patienten, die mit Mycophenolatmofetil ohne Protonenpumpeninhibitoren behandelt wurden, ergab keine signifikanten Unterschiede. Diese Daten stützen die Extrapolation dieses Ergebnisses auf alle Antazida, da die Verringerung der Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Mycophenolatmofetil mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid weitaus geringer war als bei gleichzeitiger Anwendung von Mycophenolatmofetil mit Protonenpumpeninhibitoren.

Colestyramin

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 1,5 g Mycophenolatmofetil an gesunde Probanden, die vier Tage lang mit dreimal täglich 4 g Colestyramin vorbehandelt worden waren, ging die AUC von MPA um 40 % zurück (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Aufgrund des Potenzials, die Wirksamkeit von Myfenax zu reduzieren, ist bei gleichzeitiger Verabreichung Vorsicht geboten.

Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen

Vorsicht ist aufgrund ihres Potenzials, die Wirksamkeit von Myfenax zu reduzieren, bei Arzneimitteln geboten, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen.

Ciclosporin A

Die Pharmakokinetik von Ciclosporin A (CsA) wird durch Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst. Im Gegensatz dazu ist ein

Anstieg der AUC von MPA um ca. 30 % zu erwarten, wenn die Begleitbehandlung mit Ciclosporin abgebrochen wird. CsA beeinflusst den enterohepatischen Kreislauf von MPA, was bei Nierentransplantationspatienten, die mit Mycophenolatmofetil und CsA behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Sirolimus oder Belatacept und vergleichbare Dosen von Mycophenolatmofetil erhielten, zu einem Abfall der MPA-Exposition um 30 %–50 % führte (siehe auch Abschnitt 4.4). Umgekehrt sind Veränderungen in der MPA-Exposition zu erwarten, wenn Patienten von CsA auf ein Immunsuppressivum umgestellt werden, das den enterohepatischen Kreislauf von MPA nicht beeinflusst.

Telmisartan

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Mycophenolatmofetil führte zu einer Verringerung der MPA-Konzentrationen von ungefähr 30 %. Telmisartan beeinflusst die Ausscheidung von MPA durch eine Verstärkung der PPAR-Gamma-Expression (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren Gamma), was wiederum zu einer verstärkten UGT1A9-Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungsrate, Transplantatverlusten oder Nebenwirkungsprofilen zwischen Mycophenolatmofetil Patienten mit und ohne gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan wurden keine klinischen Konsequenzen der pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln beobachtet.

Ganciclovir

Basierend auf den Resultaten einer Einzeldosisstudie mit der empfohlenen Dosis von oral verabreichtem Mycophenolatmofetil und intravenös verabreichtem Ganciclovir sowie den bekannten Effekten einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil (siehe Abschnitt 4.2) und Ganciclovir wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung dieser Wirkstoffe (die um die renale tubuläre Sekretion konkurrieren) in erhöhten Konzentrationen von MPAG und Ganciclovir resultieren wird. Es wird keine wesentliche Veränderung der MPA-Pharmakokinetik erwartet, demzufolge ist eine Dosisanpassung von Myfenax nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen Mycophenolatmofetil und Ganciclovir oder ihre Prodrugs, z. B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten sorgfältig zu überwachen.

Orale Kontrazeptiva

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

Rifampicin

Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von Mycophenolatmofetil und Rifampicin zu einem Abfall der MPA-Exposition (AUC_{0-12h}) um 18–70 %. Es wird daher empfohlen die MPA-Exposition zu überwachen und die Dosis von Myfenax entsprechend anzupassen, um die klinische Wirkung aufrechtzu-

erhalten, wenn gleichzeitig Rifampicin verabreicht wird.

Sevelamer

Ein Abfall der C_{max} und der AUC_{0-12h} von MPA um 30 bzw. 25 % wurde beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde, dies hatte jedoch keine klinischen Konsequenzen (d. h. Transplantatabstoßungsreaktion). Es ist dennoch empfehlenswert, Myfenax mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach der Einnahme von Sevelamer zu verabreichen, um die Auswirkungen auf die Absorption von MPA so gering wie möglich zu halten. Zur Kombination von Mycophenolatmofetil mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Es wurde keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von MPA beobachtet.

Norflloxacin und Metronidazol

Bei gesunden Freiwilligen wurde keine signifikante Interaktion beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil zusammen mit Norflloxacin oder Metronidazol zeitlich getrennt verabreicht wurde. Die kombinierte Gabe von Norflloxacin und Metronidazol reduzierte jedoch die MPA-Exposition nach einer Einzeldosis von Mycophenolatmofetil um ca. 30 %.

Ciprofloxacin und Amoxicillin plus Clavulansäure

In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um ca. 50 % berichtet. Dieser Effekt tendierte während einer andauernden Antibiotikagabe dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach dem antibiotischen Absetzen wegzufallen. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher sollte normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von Myfenax nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

Tacrolimus

Bei Lebertransplantationspatienten, die von Anfang an Mycophenolatmofetil und Tacrolimus erhielten, wurden die AUC und die C_{max} von MPA, dem aktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil, durch gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus nicht signifikant beeinflusst. Im Gegensatz dazu kam es bei wiederholter Gabe von Mycophenolatmofetil (1,5 g zweimal täglich [BID]) an Lebertransplantationspatienten, die gleichzeitig mit Tacrolimus behandelt wurden, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC um ca. 20 % (siehe auch Abschnitt 4.4). Bei Nierentransplantationspatienten scheint Mycophenolatmofetil die Konzentration von Tacrolimus jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Myfenax 250 mg Hartkapseln

TEVA

Weitere Interaktionen

Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid und Mycophenolatmofetil an Affen bewirkt einen dreifachen Anstieg der AUC von MPAG. Daher können andere Präparate, die bekanntermaßen in den Nierentubuli sezerniert werden, mit MPAG in Konkurrenz treten, wodurch es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von MPAG oder des anderen Präparates, das der tubulären Sekretion unterworfen ist, kommen kann.

Lebend-Impfstoffe

Patienten mit einer geschwächten Immunantwort sollen nicht mit Lebend-Impfstoffen immunisiert werden. Die Bildung von Antikörpern auf andere Impfstoffe könnte abgeschwächt sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern und Frauen

Myfenax ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütung anwenden, kontraindiziert.

Aufgrund des mutagenen und teratogenen Potenzials von Mycophenolat müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie noch für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Myfenax zwei zuverlässige Formen der Kontrazeption gleichzeitig anwenden; es sei denn, Abstinenz wird als Kontrazeptionsmethode gewählt (siehe Abschnitt 4.5).

Sexuell aktiven Männern wird empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen. Die Anwendung von Kondomen gilt sowohl für fortpflanzungsfähige Männer als auch für Männer mit Vasektomie, da die Risiken, die mit dem Transfer von Samenflüssigkeit verbunden sind, auch bei Männern mit Vasektomie bestehen. Zusätzlich wird Partnerinnen von männlichen Patienten empfohlen, während der Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Dosis von Mycophenolat eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Myfenax 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 (siehe Abschnitt 4.3).

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 Myfenax Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter einen

Schwangerschaftstest machen, um eine unbeabsichtigte Exposition des Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Zwei Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml werden empfohlen. Der zweite Test soll 8–10 Tage nach dem ersten durchgeführt werden und unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Mycophenolatmofetil. 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.

Mycophenolat 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 Mycophenolat 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;
- Kongenitale Herzerkrankungen, wie z.B. atriale und ventrikuläre Septumdefekte;
- Missbildungen im Gesicht, wie z.B. Lippenpalatte, Gaumenspalatte, Mikrognathie und Hypertelorismus der Augenhöhlen;
- Anomalien der Augen (z.B. Kolobom);
- 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

Es hat sich gezeigt, dass Mycophenolatmofetil in die Muttermilch von laktierenden Ratten übertritt. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen von Mycophenolatmofetil beim gestillten Kind, ist Myfenax bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und der beobachteten Nebenwirkungen ist ein Einfluss unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind während klinischer Studien aufgetreten

Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden sind Diarrhö, Leukopenie, Sepsis und Erbrechen, und es ist erwiesen, dass bestimmte Infektionsarten häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Malignome

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich Mycophenolatmofetil, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4). 0,6 % der Patienten, die Mycophenolatmofetil (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren-(2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten erhielten und mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, entwickelten lymphoproliferative Erkrankungen und Lymphome. Nicht-Melanom-Hautkarzinome traten bei 3,6 % der Patienten auf; andere Malignome bei 1,1 % der Patienten. Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

Opportunistische Infektionen

Alle Transplantationspatienten sind einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ausgesetzt; das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch immunsuppressive Medikationen (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die Mycophenolatmofetil (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren-(2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wur-

Myfenax 250 mg Hartkapseln

den, erhielten, waren mukokutane Candidose, Cytomegalievirus (CMV)-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5 %.

Kinder und Jugendliche

Die Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen bei 92 in eine klinische Studie eingeschlossenen pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren, denen oral zweimal täglich 600 mg/m² Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, ähnelten im Allgemeinen denen, die bei erwachsenen Patienten, welche Mycophenolatmofetil in einer Dosis von zweimal täglich 1 g erhielten, beobachtet wurden. Die folgenden therapieabhängigen Nebenwirkungen traten jedoch in der pädiatrischen Population, und dort vor allem bei Kindern unter 6 Jahren, im Vergleich zu Erwachsenen häufiger auf: Diarrhö, Sepsis, Leukopenie, Anämie und Infektionen.

Ältere Menschen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) können grundsätzlich einem höheren Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Immunsuppression unterliegen. Für ältere Patienten, die Myfenax als Teil einer immunsuppressiven Kombinationstherapie erhalten, kann im Vergleich zu jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für bestimmte Infektionen (einschließlich eines invasiven Gewebefalls durch das Zytomegalie-Virus) und möglicherweise für gastrointestinale Blutungen und Lungenödeme bestehen.

Andere Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die wahrscheinlich oder möglicherweise mit Mycophenolatmofetil in Zusammenhang stehen und in kontrollierten klinischen Studien bei ≥ 1/10 und bei ≥ 1/100 bis < 1/10 der mit Mycophenolatmofetil behandelten Nieren-(2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten gemeldet wurden, sind in der neben stehenden Tabelle aufgelistet.

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen unter Überschriften zur Häufigkeit aufgeführt, wobei folgende Kategorien Anwendung finden:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis ≤ 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis ≤ 1/1.000), sehr selten (≤ 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Wahrscheinlich oder möglicherweise mit Mycophenolatmofetil verbundene Nebenwirkungen, die bei Patienten beschrieben wurden, die in klinischen Nieren-, Herz- oder Lebertransplantationsstudien mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden behandelt wurden.

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach der Markteinführung beobachtet worden

Die Nebenwirkungen, über die nach der Markteinführung von Mycophenolatmofetil berichtet wurde, gleichen denen, die in den kontrollierten Nieren-, Herz- und Lebertransplantationsstudien beobachtet wurden. Weitere Nebenwirkungen, über die nach der Markteinführung berichtet wurde, sind unter

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Untersuchungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Kreatininwerte im Blut, erhöhte Laktat-Dehydrogenase-Werte im Blut, erhöhte Blut-Harnstoff-Werte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust
Herzerkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Tachykardie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
	Häufig	Panzytopenie, Leukozytose
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	–
	Häufig	Konvulsionen, Hypertonie, Tremor, Somnolenz, pseudomyasthenisches Syndrom, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusia
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	–
	Häufig	Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Magen-Darm-Blutungen, Peritonitis, Ileus, Colitis, Magengeschwür, Duodenalgeschwür, Gastritis, Ösophagitis, Stomatitis, Verstopfung, Dyspepsie, Flatulenz, Aufstoßen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	–
	Häufig	Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	–
	Häufig	Hypertrophie der Haut, Exanthem, Akne, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Gelenkschmerzen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Azidose, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Gicht, Anorexie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Sepsis, gastrointestinale Candidose, Harnwegsinfektion, Herpes simplex, Herpes zoster
	Häufig	Lungenentzündung, Influenza, Infektion der Atemwege, Candidose der Atemwege, gastrointestinale Infektion, Candidose, Gastroenteritis, Infektion, Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, pilzbedingte Dermatitis, Candidose der Haut, vaginale Candidose, Rhinitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig	–
	Häufig	Hautkrebs, benigne Neoplasie der Haut
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Hypotonie, Hypertonie, Vasodilatation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	–
	Häufig	Ödeme, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen, Unwohlsein, Asthenie
Leber und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Hepatitis, Ikterus, Hyperbilirubinämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Erregung, Verwirrung, Depression, Angst, abnormes Denken, Schlaflosigkeit

Anmerkung: 501 (Tagesdosis: 2 g Mycophenolatmofetil), 289 (Tagesdosis: 3 g Mycophenolatmofetil) und 277 (Tagesdosis: 2 g intravenös / 3 g Mycophenolatmofetil oral) Patienten wurden in Phase-III-Studien zur Verhinderung einer Abstoßung nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantation behandelt.

Myfenax 250 mg Hartkapseln

TEVA

Angabe der Häufigkeit in Klammern, falls sie bekannt ist, nachfolgend beschrieben.

Verdauungstrakt

Zahnfleischhyperplasie ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Colitis, einschließlich Cytomegalievirus-Colitis ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Pankreatitis ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und Atrophie der Villi intestinales.

Infektionen

Schwerwiegende, lebensbedrohende Infektionen einschließlich Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische Mykobakterieninfektion. Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie mit dem JC-Virus verbundener progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten berichtet, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Mycophenolatmofetil, behandelt wurden.

Agranulozytose ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und Neutropenie wurden gemeldet; daher ist ein regelmäßiges Monitoring der Patienten, welche Myfenax einnehmen, ratsam (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über aplastische Anämie und Knochenmarksdepression bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, einige davon mit letalem Ausgang.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Fälle aregenerativer Anämie (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelfälle abnormaler Morphologie neutrophiler Granulozyten, wie die erworbene Pelger-Huët-Anomalie, wurden bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, beobachtet. Diese Veränderungen sind nicht mit einer ungenügenden Funktion der neutrophilen Granulozyten verbunden. Diese Veränderungen können bei Blutuntersuchungen eine „Linksverschiebung“ in der Reifung der neutrophilen Granulozyten vermuten lassen, die bei immunsupprimierten Patienten, wie Patienten, die Myfenax erhalten, versehentlich als Infektion interpretiert werden kann.

Überempfindlichkeit

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich angioneurotischem Ödem und anaphylaktischer Reaktionen, gemeldet.

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.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von Mycophenolatmofetil mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten.

Bei Kindern und Erwachsenen ist auch über Bronchiektasie berichtet worden (Häufigkeit nicht bekannt).

Erkrankungen des Immunsystems

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist Hypogammaglobulinämie berichtet worden (Häufigkeit nicht bekannt).

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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte zu Überdosierungen von Mycophenolatmofetil gingen während klinischer Prüfungen und nach der Markteinführung ein. In vielen dieser Fälle wurden keine Nebenwirkungen gemeldet. In den Fällen von Überdosierung, in denen Nebenwirkungen gemeldet wurden, fallen die Ereignisse in das bekannte Sicherheitsprofil des Arzneimittels.

Es ist zu erwarten, dass eine Überdosis Mycophenolatmofetil möglicherweise zu einer übermäßigen Unterdrückung des Immunsystems führt und die Infektionsanfälligkeit und die Suppression des Knochenmarks erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, muss die Verabreichung von Myfenax unterbrochen oder die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist nicht zu erwarten, dass durch Hämodialyse klinisch signifikante Mengen MPA und MPAG eliminiert werden können. Gallensäurebindende Substanzen wie Colestyramin, können MPA durch eine Verminderung der Wiederaufnahme des Arzneimittels in den enterohepatischen Kreislauf eliminieren (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA06

Wirkmechanismus

Mycophenolatmofetil ist der 2-Morpholinoethylester von Mycophenolsäure (MPA). MPA ist ein hoch wirksamer, selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den De-novo-Weg der Guanotin-Nucleotidsynthese, ohne in die DNA eingebaut zu werden. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die De-novo-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolatmofetil rasch und zu einem großen Teil absorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte, korreliert die immunsuppressive Wirkung von Mycophenolatmofetil mit der MPA-Konzentration. Die mittlere Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mycophenolatmofetil, basierend auf der AUC von MPA, beträgt 94 % im Vergleich zu intravenös verabreichtem Mycophenolatmofetil. Der Absorptionsgrad (MPA-AUC) von Mycophenolatmofetil wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, wenn das Präparat in Dosen von zweimal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die C_{max} von MPA in Gegenwart von Nahrung um 40 % ab. Mycophenolatmofetil ist nach oraler Verabreichung im Plasma nicht messbar.

Verteilung

Aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs beobachtet man im Allgemeinen 6–12 Stunden nach der Verabreichung einen sekundären Anstieg der Plasmakonzentration von MPA. Die AUC von MPA geht um ca. 40 % zurück, wenn Mycophenolatmofetil gleichzeitig mit Colestyramin (4 g dreimal täglich) verabreicht wird, was auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf hinweist.

In klinisch relevanten Konzentrationen ist Mycophenolsäure zu 97 % an Plasmaalbumin gebunden.

Biotransformation

MPA wird hauptsächlich durch Glucuronyltransferase (Isoform UGT1A9) in inaktives phenolisches MPA-Glucuronid (MPAG) umgewandelt. *In vivo* wird MPAG über den enterohepatischen Kreislauf wieder in freies MPA umgewandelt. Acylglucuronid (AcMPAG) wird ebenfalls geringfügig gebildet. AcMPAG ist pharmakologisch wirksam und steht im Verdacht, für einige der Nebenwirkungen von MMF verantwortlich zu sein (Diarrhö, Leukopenie).

Elimination

Vernachlässigbare Mengen der Substanz werden als MPA (< 1 % der Dosis) mit dem Urin ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Mycophenolatmofetil wurde die verabreichte Dosis vollständig ausgeschieden, wobei 93 % der verabreichten Dosis mit dem Urin und 6 % mit den Fäzes eliminiert wurden. Der größte Teil (ca. 87 %) der verabreichten Dosis wird als MPAG mit dem Urin ausgeschieden.

Bei den üblichen klinischen Konzentrationen werden MPA und MPAG nicht durch Dialyse entfernt. Bei hohen MPAG-Plasmakonzentrationen ($> 100 \mu\text{g/ml}$) werden jedoch geringe Mengen MPAG entfernt. Durch die Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs des Wirkstoffes verringern gallensäurebindende Substanzen wie Colestyramin die MPA-AUC (siehe Abschnitt 4.9).

Die Verteilung von MPA ist von verschiedenen Transportern abhängig. Organo-Anion-

Myfenax 250 mg Hartkapseln

Transporter-Polypeptide (OATPs) und das *multidrug resistance associated protein 2* (MRP2) sind an der MPA-Verteilung beteiligt; OATP-Isoformen, MRP2 und *breast cancer resistance protein* (BCRP) sind Transporter, die mit der Gallenausscheidung der Glucuronide in Verbindung gebracht werden. Das *multidrug resistance protein 1* (MDR1) kann auch MPA transportieren, aber dessen Einfluss scheint auf den Absorptionsprozess beschränkt zu sein. In der Niere interagieren MPA und deren Metabolite wirksam mit den Organo-Anion-Transportern der Niere.

In der frühen Posttransplantationsphase (< 40 Tage nach Transplantation) lag die mittlere MPA-AUC der Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten um ca. 30 % und die C_{max} um ca. 40 % unter den entsprechenden Werten der späten Posttransplantationsphase (3–6 Monate nach Transplantation).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) um 28–75 % höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Jedoch war die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 3–6-mal größer als bei solchen mit leichter Nierenfunktionsstörung oder gesunden Probanden, was mit der bekannten renalen Elimination von MPAG in Einklang steht. Die Verabreichung von Mycophenolatmofetil in Mehrfachdosen an Patienten mit schweren chronischen Nierenfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden. Für herz- oder lebertransplantierte Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Verzögerte renale Transplantatfunktion

Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion nach der Verpflanzung war die mittlere MPA-AUC_{0–12h} vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC_{0–12h} war 2–3-mal größer als bei Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert war. Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion kann ein vorübergehender Anstieg des freien MPA und der MPA-Plasmakonzentration auftreten. Eine Dosisanpassung von Myfenax erscheint nicht erforderlich.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Bei Probanden mit Alkoholzirrhose waren die Glucuronidierungsprozesse von MPA in der Leber durch die Erkrankung des Leberparenchyms relativ wenig beeinträchtigt. Der Einfluss der Lebererkrankung auf diesen Prozess hängt wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab. Lebererkrankungen mit vorwiegender Schädigung der Galle, wie zum Beispiel die primäre biliäre Zirrhose, können sich jedoch anders auswirken.

Kinder und Jugendliche

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten (im Alter von 2 bis 18 Jahren), denen oral zweimal täglich 600 mg/m² Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, wurden die pharmakokinetischen Parameter ausgewertet. Mit dieser Dosis wurden ähnliche MPA-AUC-Werte erreicht wie bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, welche Mycophenolatmofetil in einer Dosis von zweimal täglich 1 g in der frühen und späten Posttransplantationsphase erhielten. Die MPA-AUC-Werte waren in der frühen und späten Posttransplantationsphase in allen Altersgruppen ähnlich.

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre) ist die Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil nicht entsprechend untersucht worden.

Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen

Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5). Eine Studie, in der gleichzeitig Mycophenolatmofetil (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 bis 0,15 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von Mycophenolatmofetil auf die ovulationshemmende Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von Luteinisierendem Hormon (LH), Follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Progesteron wurden nicht signifikant beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In experimentellen Modellen war Mycophenolatmofetil nicht tumorerzeugend. Die höchste Dosis, die in den Tierstudien zur Kanzerogenität geprüft wurde, ergab ungefähr die 2–3-Fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder C_{max}) dessen, was bei Nierentransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag bzw. die 1,3–2-Fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder C_{max}) dessen, was bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag gefunden wurde.

Zwei Genotoxizitätsuntersuchungen (der *In-vitro*-Maus-Lymphom-Test und der *In-vivo*-Maus-Knochenmark-Mikronucleustest) deuteten darauf hin, dass Mycophenolatmofetil ein Potenzial aufweist, chromosomale Aberrationen zu bewirken. Diese Effekte können mit der pharmakodynamischen Wirkungsweise in Verbindung gebracht werden, d.h. mit der Inhibition der Nucleotidsynthese in sensitiven Zellen. Andere *In-vitro*-Untersuchungen zur Detektion von Genmutationen ergaben keinen Hinweis auf Genotoxizität.

Mycophenolatmofetil beeinflusste in oralen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag die Fertilität männlicher Ratten nicht. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosis entspricht dem 2–3-Fachen der empfohlenen klini-

schen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten bzw. der 1,3–2-Fachen empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten. In einer Studie über die weibliche Fertilität und Fortpflanzung bei Ratten traten nach Verabreichung oraler Dosen von 4,5 mg/kg/Tag in der ersten Generation Missbildungen (einschließlich Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus) auf, ohne dass beim Muttertier toxische Symptome beobachtet wurden. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosis entsprach ungefähr dem 0,5-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und ungefähr dem 0,3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten. Bei den behandelten Weibchen sowie bei den Nachkommen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und die Fortpflanzungsparameter festgestellt.

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit 6 mg/kg/Tag bei Ratten bzw. 90 mg/kg/Tag bei Kaninchen zu einer fetalen Resorption und zu Missbildungen (einschließlich Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus [bei Ratten] bzw. kardiovaskulären und renalen Anomalien, wie z.B. Ektopie des Herzens und der Nieren, Hernia diaphragmatica und Hernia umbilicalis [bei Kaninchen]), ohne dass beim Muttertier toxische Symptome auftraten. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosen entspricht ungefähr dem 0,5-Fachen oder weniger der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und ungefähr dem 0,3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten (siehe Abschnitt 4.6).

Das blutbildende System und das Lymphsystem waren die Organe, die in den toxiologischen Studien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Erscheinungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten entsprach oder niedriger war. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die der empfohlenen klinischen Dosis entsprach bzw. niedriger war. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen in Verbindung mit Dehydratation wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (die systemische Verfügbarkeit entsprach der nach Gabe der klinischen Dosis bzw. war größer). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den Nebenwirkungen übereinzustimmen, die bei klinischen Studien beim Menschen beobachtet wurden. Dadurch liegen nun für die Patienten maßgebliche Ergebnisse zur Verträglichkeit vor (siehe Abschnitt 4.8).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Povidon (K30)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Myfenax 250 mg Hartkapseln

TEVA

Kapselhülle

Oberteil

Indigocarmin (E 132)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Unterteil

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Schwarze Tinte, bestehend aus: Schellack,

Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol und

Kaliumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen in Packungsgrößen zu 100 oder 300 Kapseln oder 100 \times 1 Kapsel pro Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.

Swensweg 5

2031GA Haarlem

Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/438/001 (100 Kapseln)

EU/1/07/438/002 (300 Kapseln)

EU/1/07/438/006 (100 \times 1 Kapsel)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

21. Februar 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

19. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt