

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Myfortic® 180 mg magensaftresistente Tabletten
 Myfortic® 360 mg magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede magensaftresistente Tablette enthält 180 mg bzw. 360 mg Mycophenolsäure (als Mycophenolat-Natrium).

Sonstige Bestandteile von Myfortic 180 mg magensaftresistente Tabletten:
 Lactose: 45 mg pro Tablette

Sonstige Bestandteile von Myfortic 360 mg magensaftresistente Tabletten:
 Lactose: 90 mg pro Tablette

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette

Die Myfortic 180 mg Tabletten sind hellgrün, rund, mit abgeschrägter Kante und der Prägung „C“ auf einer Seite.

Die Myfortic 360 mg Tabletten sind hellorange und oval mit der Prägung „CT“ auf einer Seite.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Myfortic ist in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung nach allogener Nierentransplantation bei erwachsenen Patienten angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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

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

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

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

Um die Unversehrtheit des magensaftresistenten Tablettenüberzuges zu erhalten, sollten die Tabletten nicht zerstoßen werden. Falls das Zerstoßen von Myfortic Tabletten nötig ist, ist die Aufnahme des Pulvers durch Inhalation oder direkten Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut zu vermeiden. Sollte es

dennoch zu einem Kontakt kommen, ist die entsprechende Stelle gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen; die Augen sind mit klarem Wasser zu spülen. Dies ist wegen der teratogenen Effekte von Mycophenolat notwendig.

Pädiatrische Population 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 2-mal 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 $< 25 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$) sollten sorgfältig überwacht werden und die tägliche Dosis von Myfortic sollte 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 Mycophenolsäure (MPA); eine Änderung der Dosierung oder Unterbrechung der Anwendung von Myfortic ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Myfortic sollte bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Mycophenolat-Natrium, Mycophenolsäure oder Mycophenolat-Mofetil bzw. einem der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) nicht angewendet werden.

Myfortic sollte von Frauen, die potenziell schwanger werden könnten und von Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksamen Verhütungsmethoden verwenden, 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 einer 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 erhal-

ten, sind einem erhöhten Risiko an Lymphomen oder Malignomen, insbesondere der Haut, zu erkranken, 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, sollten die Patienten sich nur begrenzt dem Sonnen- und UV-Licht aussetzen, schützende Kleidung tragen und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor benutzen.

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

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

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 dieser Fälle 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.

Myfortic® 180 mg/- 360 mg Tabletten

Novartis Pharma

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

Es wurden Fälle von Erythroblastopenien (Pure Red Cell Aplasia [PRCA]) bei Patienten berichtet, die mit MPA-Derivaten (einschließlich Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat-Natrium) in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Der Mechanismus, durch den MPA-Derivate PRCA induzieren können, ist nicht bekannt. Möglicherweise hat eine Dosisreduktion bzw. der Abbruch der Therapie einen Rückgang der PRCA zur Folge. Eine Änderung der Behandlung mit 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, sollten bezüglich des Auftretens von Blutkrankheiten (z. B. einer Neutropenie oder Anämie – siehe 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, sollte regelmäßig ein komplettes Blutbild erstellt werden: im ersten Monat wöchentlich, im zweiten und dritten Monat 14-tägig und danach monatlich während des ersten Behandlungsjahres. Sollten Blutkrankheiten auftreten (z. B. Neutropenie mit einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ oder Anämie), muss die Therapie mit Myfortic möglicherweise unterbrochen oder beendet werden.

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

Da Derivate von MPA mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt – einschließlich seltenen Fällen von gastrointestinalen Ulzera, Blutungen und Perforation – in Verbindung gebracht wurden, sollte 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 beider Arzneimittel nicht untersucht wurde.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) und Mycophenolat-Mofetil 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-T-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 seltenen hereditären Störungen, wie Galactose-Intoleranz, Lapp-Laktase-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 sub-therapeutischen systemischen Exposition und verminderten Wirksamkeit von MPA führen.

Myfortic ist ein IMPDH (Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase)-Inhibitor. Deshalb sollte die Anwendung von Myfortic bei Patienten mit einem seltenen hereditären Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT), wie Lesch-Nyhan- 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 Wirkungen

Mycophenolat wirkt beim Menschen stark teratogen. Spontane Fehlgeburten (Rate 45 bis 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 bis 27 %) wurden nach Mycophenolatmofetil-Exposition in der Schwangerschaft berichtet. Daher ist Myfortic in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Frauen und Männer im fortpflanzungsfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und vor, während und nach der Behandlung mit Myfortic die Empfehlungen in Abschnitt 4.6 (z. B. Verhütungsmethoden, Schwangerschaftstests) befolgen. Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen und Männer, 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)

Auf Grund des mutagenen und teratogenen Potenzials von Myfortic müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie noch für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Myfortic zwei zuverlässige Formen der Kontrazeption gleichzeitig anwenden, es sei denn, sexuelle Abstinenz wird als Kontrazeptionsmethode gewählt.

Sexuell aktiven Männern wird empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung, Kondome zu benutzen. Die Ver-

wendung von Kondomen gilt sowohl für zeugungsfähige Männer als auch für Männer mit Vasektomie, da die Risiken, die mit der Übertragung von Samenflüssigkeit verbunden sind, auch für Männer mit Vasektomie bestehen.

Zusätzlich wird Partnerinnen von männlichen Myfortic-Patienten empfohlen, während deren Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Einnahme von Myfortic eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Schulungsmaterialien

Der Zulassungsinhaber stellt Angehörigen der Gesundheitsberufe Schulungsmaterialien zur Verfügung, um Patienten dabei zu unterstützen, eine fetale Exposition mit Mycophenolat zu vermeiden, und um auf weitere wichtige Sicherheitsinformationen hinzuweisen. Die Schulungsmaterialien werden die Warnhinweise zur Teratogenität von Mycophenolat verdeutlichen, über Schwangerschaftsverhütung vor Therapiebeginn aufklären und die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests erläutern. Der Arzt soll Frauen im gebärfähigen Alter und, soweit erforderlich, männlichen Patienten vollumfängliche Informationen über das teratogene Risiko und die Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung zur Verfügung stellen.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Während der Behandlung und für mindestens 6 Wochen nach Abschluss einer Behandlung mit Mycophenolat sollten Patienten kein Blut spenden. Männliche Patienten sollen 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 Mycophenolsäure-Glucuronid (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 MPAG-Pharmakokinetik sind bei Patienten mit adäquater Nierenfunktion wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen besteht allerdings die Möglichkeit der Erhöhung der MPAG- und Aciclovir/Ganciclovir-Konzentrationen; die Dosierungsempfehlungen für Aciclovir/Ganciclovir sollten eingehalten und die Patienten sorgfältig beobachtet werden.

Gastroprotektive Arzneimittel:

Magnesium- und Aluminium-haltige Antazida: Es wurde beobachtet, dass die AUC und C_{max} von MPA um etwa 37 % bzw. 25 % verringert sind, wenn eine einzige Dosis von Magnesium-Aluminium-haltigen Antazida zusammen mit Myfortic verabreicht wird.

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:

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

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

Colestyramin und Gallensäuren-bindende

Arzneimittel: Arzneimittel oder Therapien, die Gallensäuren binden können, wie zum Beispiel Gallensäuren-Sequestre oder oral verabreichte Aktivkohle, sollten wegen einer möglicherweise reduzierten MPA-Exposition und damit verringerten Wirksamkeit von Myfortic nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet oder durchgeführt werden.

Ciclosporin: Bei stabilen Nieren-Transplantationspatienten wurde die Pharmakokinetik von Ciclosporin durch die wiederholte Gabe von Myfortic nicht beeinflusst. Die gemeinsame Gabe von Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil führt jedoch zu einer verringerten MPA-Exposition. Bei gemeinsamer Anwendung von Ciclosporin und MPA kann Ciclosporin die Konzentration von MPA ebenfalls senken (um ungefähr 20 %, wie aus Daten zu Mycophenolat-Mofetil 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® Optoral 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® Optoral. Zusätzlich verdoppelte sich beim Wechsel von Sandimmun® Optoral zu Tacrolimus die intraindividuelle Variabilität der AUC von MPA. Kliniker sollten diese Erhöhung der AUC und der Variabilität von MPA berücksichtigen und abhängig von der klinischen Situation die Dosierung von Myfortic anpassen. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte erfolgen, wenn ein Wechsel von

einem Calcineurin-Inhibitor zu einem anderen Calcineurin-Inhibitor geplant ist.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

Die Therapie mit Myfortic darf nur begonnen werden, wenn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt.

Schwangerschaftsverhütung bei Männern und Frauen

Myfortic ist für Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, wenn keine hochwirksamen Verhütungsmethoden angewendet werden.

Auf Grund des mutagenen und teratogenen Potenzials sollten Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Myfortic zwei zuverlässige Formen der Schwangerschaftsverhütung gleichzeitig anwenden, es sei denn, sexuelle Abstinenz ist die gewählte Methode der Empfängnisverhütung.

Sexuell aktiven Männern wird empfohlen, während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung Kondome zu benutzen. Die Verwendung von Kondomen gilt sowohl für zeugungsfähige Männer als auch für Männer mit Vasektomie, da die Risiken, die mit der Übertragung von Samenflüssigkeit verbunden sind, auch bei Männern mit Vasektomie bestehen.

Zusätzlich wird Partnerinnen von männlichen Myfortic-Patienten empfohlen, während deren Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Einnahme von Myfortic eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

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

Weibliche und männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter müssen zu Beginn der Behandlung mit Myfortic über das erhöhte Risiko von Fehlgeburten und kongenitalen Missbildungen aufgeklärt werden und zu Schwangerschaftsverhütung und -planung beraten werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Myfortic sollen Frauen im gebärfähigen Alter einen Schwangerschaftstest durchführen, 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 (wenn möglich) 8–10 Tage nach dem ersten und unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Myfortic durchgeführt wer-

den. Schwangerschaftstests sollten wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests sollen mit der Patientin besprochen werden. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, im Falle einer Schwangerschaft umgehend ihren Arzt zu benachrichtigen. Mycophenolat wirkt beim Menschen stark teratogen, mit einem erhöhten Risiko für spontane Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen bei Anwendung während einer Schwangerschaft:

- Spontane Fehlgeburten wurden bei 45 bis 49 % der schwangeren Frauen berichtet, die Mycophenolatmofetil angewendet hatten. Im Gegensatz zu einer berichteten Aborthäufigkeit zwischen 12 bis 33 % bei Patientinnen 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 innerhalb der Gesamtpopulation und etwa 4 bis 5 % bei Lebendgeburten bei Transplantatempfängern solider Organe, die mit anderen Immunsuppressiva als Mycophenolatmofetil behandelt wurden).

Nach Markteinführung wurden kongenitale Missbildungen, einschließlich Berichte über multiple Missbildungen, bei Kindern von Patientinnen berichtet, die während der Schwangerschaft Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva angewendet haben. 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. Lippenpalte, Gaumenspalte, 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 vereinzelte Berichte über folgende Missbildungen:

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

Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Mycophenolsäure tritt in die Muttermilch von stillenden Ratten über.

Es ist nicht bekannt, ob Myfortic beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Aufgrund des Risikos schwerer Nebenwirkungen 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 nachfolgend genannten unerwünschten Wirkungen umfassen Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wurden.

Maligne Erkrankungen

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

Opportunistische Infektionen

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

Ältere Menschen

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

Andere Nebenwirkungen

Die Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf Myfortic zurückzuführen sind und während kontrollierter klinischer Studien bei nieren-transplantierten Patienten auftraten, denen

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* |
| | Sehr häufig | Leukopenie |
| | Häufig | Anämie, Thrombozytopenie |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Gelegentlich | Lymphopenie*, Neutropenie*, Lymphadenopathie* |
| | Sehr häufig | Hypokalziämie, Hypokaliämie, Hyperurikämie |
| | Häufig | Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Gelegentlich | Anorexie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus*, Hypercholesterinämie*, Hypophosphatämie |
| | 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 | Lymphocele* |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | Husten, Atemnot |
| | Gelegentlich | Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenstauung*, Stenoseatmung*, Lungenödem* |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | Sehr häufig | Diarrhö |
| | Häufig | Bauchblähung, abdominelle Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Gastritis, Übelkeit, Erbrechen |
| | Gelegentlich | Schmerzhafte Bauchdeckenspannung, gastrointestinale Blutung, Aufstoßen, Mundgeruch*, Ileus*, Lippenulzeration*, Ösophagitis*, Subileus*, Zungenverfärbung*, trockener Mund*, gastroösophageale Refluxkrankheit*, Gingivahyperplasie*, Pankreatitis, Verstopfung des Ohrdrüsenausführgangs*, peptisches Ulcus*, Peritonitis* |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Häufig | Anormale Leberfunktionstests |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Häufig | Akne, Pruritus |
| | Gelegentlich | Alopezie |
| Skelett-, 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*, Harnröhrenstenose |
| 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.

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-Organenklassen 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: ($< 1/10\,000$)

Bemerkung: Nieren-Transplantationspatienten 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 Erfahrungen seit der Markteinführung ist bekannt, dass Hautausschlag und Agranulozytose Arzneimittelnebenwirkungen sein können.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen werden mit einem Klassen-Effekt der MPA-Derivate in Zusammenhang gebracht:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

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

Erkrankungen des Immunsystems:

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

Vereinzelte Fälle über interstielle 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.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen:

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

Kongenitale Erkrankungen:

Nach Markteinführung wurden bei Kindern von mit Mycophenolat in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelten Patientinnen, kongenitale Missbildungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt Berichte über absichtliche und unbeabsichtigte Fälle einer Überdosierung mit Myfortic, bei denen jedoch nicht alle Patienten hierauf bezogene Nebenwirkungen hatten.

In den Fällen, in welchen eine Nebenwirkung berichtet worden ist, deckt sich das Ereignis mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Klasse (vor allem Blutbildveränderungen, Sepsis...) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressivum, ATC-Code: L04AA06

Mycophenolsäure (MPA) ist ein potenter, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Inhibitor der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den *De-novo*-Syntheseweg von Guanosin-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 Mycophenolat-Natrium nahezu vollständig resorbiert. Zu einer magensaftresistenten Formulierung passend, betrug die Zeit bis zur maximalen Mycophenolsäure (MPA)-Konzentration (t_{max}) 1,5–2 Stunden. Ungefähr 10 % aller morgens ermittelten pharmakokinetischen Profile zeigten 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 Ciclosporin als Basis-Immunsuppression 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 (97 % bzw. 82 %). Die Konzentration von freier MPA kann unter Bedingungen mit reduzierten Proteinbindungsstellen ansteigen (Urämie, Leberversagen, Hypoalbuminämie, gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten mit hoher Proteinbindung). Dies kann bei Patienten das Risiko von MPA-abhängigen Nebenwirkungen erhöhen.

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 Ciclosporin als Basis-Immunsuppression 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/Minute.

Elimination

Die Halbwertszeit von MPA beträgt etwa 12 Stunden, die Clearance liegt bei 8,6 l/Minute. 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 in Übereinstimmung mit der Reabsorption von dekonjugierter MPA eine zweite Spitzenkonzentration von MPA gemessen werden. Typisch für die verschiedenen MPA-Präparate ist die große Variabilität der Tal-Blutspiegel. Ungefähr bei 2 % der mit Myfortic behandelten Patienten wurden hohe morgendliche Tal-Blutspiegel ($C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$) beobachtet. Über die Studien hinweg zeigte die AUC im Steady-State (0–12 Stunden), die als Indikator für die Gesamtexposition gilt, eine geringere Variabilität als die entsprechenden Tal-Blutspiegel (C_{trough}).

Pharmakokinetik bei nierentransplantierten Patienten unter Ciclosporin-Basis-Immunsuppression

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

In der frühen Posttransplantationsperiode betrugen die mittlere AUC von MPA und die mittlere C_{max} von MPA ungefähr die Hälfte derjenigen Werte, die 6 Monate nach der Transplantation gemessen wurden.

Nierenfunktionsstörung

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

Im Gegensatz dazu stieg die MPAG-Exposition mit abnehmender Nierenfunktion an; die MPAG-Exposition war bei Anurie etwa 8-mal höher.

Die Clearance von MPA und MPAG wird durch Hämodialyse nicht beeinflusst. Die Konzentration an freier MPA kann bei Niereninsuffizienz signifikant ansteigen. Dies könnte durch die verminderte Plasmaproteinbindung von MPA aufgrund von hohen Harnstoffkonzentrationen im Blut verursacht werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Probanden mit Alkohol-bedingter Zirrhose blieb die hepatische MPA-Glukuronidierung 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.

Pädiatrische Population und Jugendliche

Über die Anwendung von Myfortic bei Kindern und Jugendlichen stehen limitierte Daten zur Verfügung. In der 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/m^2 war vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen unter einer Dosis von 720 mg Myfortic. Die mittlere Clearance von MPA betrug ungefähr $6,7 \text{ l/h/m}^2$.

Geschlecht

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

Tabelle 2

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

| Erwachsene Langzeit-Mehrfachdosierung Zweimal täglich 720 mg (Studie ERLB 301) n = 48 | Dosis | t_{max}^* (h) | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | AUC 0–12 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) |
|---|----------------------|---------------------------|--|--|
| 14 Tage nach Transplantation | 720 mg | 2 | 13,9 (8,6) | 29,1 (10,4) |
| 3 Monate nach Transplantation | 720 mg | 2 | 24,6 (13,2) | 50,7 (17,3) |
| 6 Monate nach Transplantation | 720 mg | 2 | 23,0 (10,1) | 55,7 (14,6) |
| Erwachsene Langzeit-Mehrfachdosierung Zweimal täglich 720 mg (Studie ERLB 302) n = 18 | Dosis | t_{max}^* (h) | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | AUC 0–12 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) |
| 18 Monate nach Transplantation | 720 mg | 1,5 | 18,9 (7,9) | 57,4 (15,0) |
| Kinder 450 mg/m^2 Einzeldosis (Studie ERL 0106) n = 16 | Dosis | t_{max}^* (h) | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | AUC 0– ∞ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) |
| | 450 mg/m^2 | 2,5 | 31,9 (18,2) | 74,5 (28,3) |

* Median

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 Mycophenolat-Natrium an Ratten und Mäusen primär betroffenen Organe waren das hämatopoetische und lymphoide System. Aplastische, regenerative Anämie wurde als dosislimitierende Toxizität bei Nagern, denen MPA verabreicht wurde, identifiziert. Die Auswertung von Myelogrammen zeigte eine deutliche Abnahme der 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 $1,44 \text{ g}$ 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 relevanten Daten zur Arzneimittelsicherheit bei Patienten darstellen (siehe Abschnitt 4.8).

Drei Assays zur Genotoxizität (*in vitro* Maus-Lymphoma-Assay, Mikrokerntest 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) war nicht tumorigen in Ratten und Mäusen. Die höchste Dosis, die bei Kanzerogenitätsstudien in Tieren getestet wurde, führte zu einer ca. 0,6- bis 5-mal höheren systemischen Exposition (AUC oder C_{max}) als die, die bei Nieren-Transplantationspatienten bei der empfohlenen Dosis von $1,44 \text{ g/Tag}$ beobachtet wurde.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) hatte keinen Effekt auf die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen bis zu Konzentrationen, bei denen eine allgemeine Toxizität und Embryotoxizität beobachtet wurde.

In einer Studie mit Mycophenolsäure (als Natriumsalz) zur Teratogenität an Ratten wurden bei einer Dosierung von nur 1 mg/kg Missbildungen der Nachkommen, einschließlich Anophthalmie, Exencephalie und Hernia umbilicalis beobachtet. Die systemische Exposition bei dieser Dosierung beträgt das 0,05fache der klinischen Exposition von $1,44 \text{ g}$ 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 wurden auch Missbildungen beobachtet.

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Maisstärke
Povidon
Crospovidon
wasserfreie Lactose
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Myfortic 180 mg:

Hypromellosephthalat
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Indigocarmin (E 132)

Myfortic 360 mg:

Hypromellosephthalat
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. 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-Blistern zu je 10 Tabletten pro Blister mit Gesamtmengen von 20, 50, 100, 120 und 250 Tabletten pro Faltschachtel verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Postanschrift:
Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

8. Zulassungsnummer(n)

Myfortic 180 mg magensaftresistente Tabletten
58399.00.00

Myfortic 360 mg magensaftresistente Tabletten
58399.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

7. April 2004/13. Juli 2009

10. Stand der Information

Februar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt