

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Mycophenolsäure HEXAL 180 mg magensaftresistente Tabletten
Mycophenolsäure HEXAL 360 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mycophenolsäure HEXAL 180 mg magensaftresistente Tabletten

Jede magensaftresistente Tablette enthält 180 mg Mycophenolsäure (als Natriummycophenolat).

Jede magensaftresistente Tablette enthält 12,93 mg Natrium (als Natriummycophenolat) und 45 mg Lactose.

Mycophenolsäure HEXAL 360 mg magensaftresistente Tabletten

Jede magensaftresistente Tablette enthält 360 mg Mycophenolsäure (als Natriummycophenolat).

Jede magensaftresistente Tablette enthält 25,9 mg Natrium (als Natriummycophenolat) und 90 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Mycophenolsäure HEXAL 180 mg magensaftresistente Tabletten

Hellgrüne, runde Tabletten mit abgeschrägten Kanten, mit einem Film überzogen und der Prägung „C“ auf einer Seite.
Abmessungen: ca. 10,4 x 4,2 mm

Mycophenolsäure HEXAL 360 mg magensaftresistente Tabletten

Hellorangefarbene, ovale Tabletten, mit einem Film überzogen und der Prägung „CT“ auf einer Seite.
Abmessungen: ca. 17,6 x 7,2 x 6,3 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Mycophenolsäure HEXAL 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 1.440 mg). Diese Dosis an Natriummycophenolat entspricht 1 g Mycophenolatmofetil zweimal täglich (Tagesgesamtdosis 2 g), bezogen auf Mycophenolsäure (MPA).

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

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

Mycophenolsäure HEXAL 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, sollte Mycophenolsäure HEXAL nicht zerstoßen werden. Falls das Zerstoßen von Mycophenolsäure HEXAL 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.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Natriummycophenolat 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.

Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (glomeruläre Filtrationsrate $< 25 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^2$) sollten sorgfältig überwacht werden und die tägliche Dosis von Mycophenolsäure HEXAL sollte 1.440 mg nicht überschreiten.

Leberfunktionsstörung

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 Mycophenolsäure HEXAL ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Natriummycophenolat, Mycophenolsäure oder Mycophenolatmofetil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mycophenolsäure HEXAL darf von Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksamen Verhütungsmethoden verwenden, nicht angewendet werden.

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

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

Mycophenolsäure HEXAL darf 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 Mycophenolsäure HEXAL erhalten, 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 Mycophenolsäure HEXAL 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, Mycophenolsäure HEXAL 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 Leukoenzephalopathie (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 Mycophenolsäure HEXAL 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 Mycophenolsäure HEXAL 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 Natriummycophenolat 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 zugrundeliegenden interstitiellen Lungenerkrankung untersucht werden.

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

Fälle von Erythroblastopenien (Pure Red Cell Aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten berichtet, die mit MPA-Derivaten (einschließlich Mycophenolatmofetil und Natriummycophenolat) 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 Mycophenolsäure HEXAL darf jedoch nur unter geeigneter Kontrolle des Transplantatempfängers vorgenommen werden, um das Risiko einer Organabstoßung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Mycophenolsäure HEXAL behandelt werden, sollten bezüglich des Auftretens von Blutkrankheiten (z. B. einer Neutropenie oder Anämie - siehe Abschnitt 4.8) überwacht werden, die auf MPA selbst, die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückgeführt werden könnten. Von Patienten, die Mycophenolsäure HEXAL 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 Bluterkrankungen auftreten (z. B. Neutropenie mit einer absoluten Neutrophilenzahl $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ oder Anämie), muss die Therapie mit Mycophenolsäure HEXAL möglicherweise unterbrochen oder beendet werden.

Die Patienten sollen informiert werden, dass Impfungen während der Behandlung mit MPA 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 Mycophenolsäure HEXAL Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

Es wird empfohlen, Mycophenolsäure HEXAL nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Anwendung beider Arzneimittel nicht untersucht wurde.



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

Natriummycophenolat 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 Natriummycophenolat in Kombination mit anderen Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus) wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Mycophenolsäure HEXAL 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.

Natriummycophenolat ist ein IMPDH (Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase)-Inhibitor. Deshalb sollte die Anwendung von Mycophenolsäure HEXAL 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 Mycophenolsäure HEXAL darf nur begonnen werden, wenn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt. Vor Beginn, während und 6 Wochen nach Beendigung der Therapie mit Mycophenolsäure HEXAL 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 Mycophenolsäure HEXAL in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und vor, während und nach der Behandlung mit Mycophenolsäure HEXAL die Empfehlungen in Abschnitt 4.6 (z. B. Verhütungsmethoden, Schwangerschaftstests) befolgen. Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen, die Mycophenolat anwenden, die Risiken einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und die Notwendigkeit, der sofortigen Benachrichtigung ihres Arztes im Fall einer möglichen Schwangerschaft, verstehen.

Verhütung (siehe Abschnitt 4.6)

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

Hinweise zur Verhütung für Männer, siehe Abschnitt 4.6.

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.

Mycophenolsäure HEXAL enthält Natrium und Lactose

Mycophenolsäure HEXAL 180 mg magensaftresistente Tabletten

Dieses Arzneimittel enthält 12,93 mg Natrium pro magensaftresistente Tablette, entsprechend 0,65 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

Mycophenolsäure HEXAL 360 mg magensaftresistente Tabletten

Dieses Arzneimittel enthält 25,9 mg Natrium pro magensaftresistente Tablette, entsprechend 1,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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

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 Natriummycophenolat als auch Aciclovir oder Ganciclovir erhalten, wurde nicht untersucht. Gesteigerte Spiegel von Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) und Aciclovir/Ganciclovir können auftreten, wenn Aciclovir/Ganciclovir und Natriummycophenolat 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 Natriummycophenolat verabreicht wird. Magnesium-Aluminium-haltige Antazida können intermittierend für die Behandlung einer gelegentlich auftretenden Dyspepsie eingenommen werden. Die tägliche chronische Anwendung von Mycophenolsäure HEXAL und Magnesium-Aluminium-haltigen Antazida wird wegen der Gefahr einer verringerten MPA-Exposition und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Protonenpumpen-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden konnte nach 4-tägiger gleichzeitiger Gabe von Mycophenolsäure 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 Mycophenolsäure HEXAL erwartet.

Colestyramin und Gallensäuren-bindende Arzneimittel

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

Ciclosporin

Bei stabilen Nieren-Transplantationspatienten wurde die Pharmakokinetik von Ciclosporin durch die wiederholte Gabe von Natriummycophenolat nicht beeinflusst. Die gemeinsame Gabe von Ciclosporin und Mycophenolatmofetil führt jedoch zu einer verringerten MPA-Exposition. Bei gemeinsamer Anwendung von Ciclosporin und Mycophenolsäure HEXAL kann Ciclosporin die Konzentration von MPA ebenfalls senken (um ungefähr 20 %, wie aus Daten zu Mycophenolatmofetil extrapoliert wurde), das genaue Ausmaß dieser Senkung wurde jedoch nicht ermittelt, da diese Interaktion nicht untersucht wurde. Die Studien zur Wirksamkeit wurden jedoch in Kombination mit Ciclosporin durchgeführt, sodass diese Interaktion keinen Einfluss auf die Dosierungsempfehlung für Mycophenolsäure HEXAL hat. Für den Fall einer Unterbrechung oder Beendigung der Ciclosporin-Einnahme sollte die Dosierung von Mycophenolsäure HEXAL 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 Natriummycophenolat bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciclosporin 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 Ciclosporin. Zusätzlich verdoppelte sich beim Wechsel von Ciclosporin 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 Mycophenolsäure HEXAL anpassen. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte erfolgen, wenn ein Wechsel von einem Calcineurin-Inhibitor zu einem anderen Calcineurin-Inhibitor geplant ist.

Attenuierte Lebendimpfstoffe

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

Mycophenolsäure HEXAL 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.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen zu Beginn der Behandlung über das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen aufgeklärt und zu Schwangerschaftsverhütung und -planung beraten werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Mycophenolsäure HEXAL müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition des Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen.

Es wird empfohlen, 8-10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8-10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8-10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests sollen mit den Patientinnen besprochen werden. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, 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, verglichen mit 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 Außenohr), Atresie des äußeren Gehörgangs (Mittelohr)
- Missbildungen im Gesicht, wie z. B. Lippenpalte, Gaumenspalte, Mikrognathie und Hypertelorismus der Augenhöhlen
- Anomalien der Augen (z. B. Kolobom)
- kongenitale Herzerkrankungen, wie z. B. atriale und ventrikuläre Septumdefekte
- Missbildungen der Finger (z. B. Polydaktylie, Syndaktylie)
- tracheoösophageale Missbildungen (z. B. ösophageale Atresie)
- Missbildungen des Nervensystems, wie z. B. Spina bifida
- Anomalien der Niere

Zusätzlich gab es vereinzelte Berichte über folgende Missbildungen:

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

Tierstudien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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

Fertilität

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

Männer

Begrenzte klinische Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Mycophenolatmofetil-Exposition des Vaters besteht.

MPA ist ein stark wirksames Teratogen. Es ist nicht bekannt, ob MPA in den Samen gelangt. Berechnungen anhand von tierexperimentellen Daten zeigen, dass die Höchstmenge MPA, die möglicherweise auf Frauen übertragen werden könnte, so gering ist, dass sie wahrscheinlich keine Auswirkung haben würde. In Tierversuchen war Mycophenolat in Konzentrationen genotoxisch, die nur geringfügig über der therapeutischen Exposition beim Menschen liegen, sodass das Risiko genotoxischer Effekte auf Spermazellen nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Deswegen werden folgende Vorsichtsmaßnahmen empfohlen: Sexuell aktive männliche Patienten oder ihre Partnerinnen sollen während der Behandlung des Patienten und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolat eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Fortpflanzungsfähige männliche

Patienten sollen von einem qualifizierten Angehörigen der Gesundheitsberufe über die möglichen Risiken ein Kind zu zeugen informiert und entsprechend beraten werden.

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 Natriummycophenolat erhielten. Nicht Melanom-artige Hautkarzinome traten bei 0,9 % der *De-novo*-Patienten und 1,8 % der Patienten mit länger zurückliegender Transplantation auf, die Natriummycophenolat 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 Natriummycophenolat 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

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf Natriummycophenolat zurückzuführen sind und während kontrollierter klinischer Studien bei nierentransplantierten Patienten auftraten, denen Natriummycophenolat zusammen mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden in einer Dosierung von 1.440 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 ($< 1/10.000$)

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Virale, bakterielle und Pilzinfektionen
	Häufig	Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie
	Gelegentlich	Wundinfektionen, Sepsis*, Osteomyelitis*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Papillom der Haut*, Basalzellkarzinom*, Kaposi-Sarkom*, lymphoproliferative Erkrankungen, Plattenepithelkarzinom*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie
	Häufig	Anämie, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	Lymphopenie*, Neutropenie*, Lymphadenopathie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hyperurikämie
	Häufig	Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie
	Gelegentlich	Anorexie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus*, Hypercholesterinämie*, Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Angst
	Gelegentlich	Ungewöhnliche Träume*, Wahnwahrnehmung*, Schlaflosigkeit*
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel, Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Tremor
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis*, verschwommenes Sehen*
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie
	Häufig	Hypotonie
	Gelegentlich	Lymphozele*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten, Atemnot
	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenstauung*, Stenoseatmung*, Lungenödeme*
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Diarrhö
	Häufig	Bauchblähung, 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 Knochenerkrankungen	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.

Bemerkung: Nieren-Transplantationspatienten wurden bis zu einem Jahr mit 1.440 mg Mycophenolsäure (als Natriumsalz) 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 MPA-Derivaten als einem Klassen-Effekt in Zusammenhang gebracht:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Schwere, lebensbedrohliche Infektionen einschließlich Meningitis, infektiöser Endokarditis, Tuberkulose und atypischer mykobakterieller Infektionen. Bei mit Immunsuppressiva behandelten Patienten, Natriummycophenolat 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 Erythroblastopenie (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 Natriummycophenolat in Kombination mit anderen Immunsuppressiva einnehmen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

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

Vereinzelt wurden 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 Natriummycophenolat-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, familiäre und genetische 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 Natriummycophenolat, 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 MPA entfernt werden können. Dies liegt vor allem an der sehr hohen Plasmaproteinbindung von MPA von 97 %. Gallensäurebindende Substanzen wie Colestyramin können die systemische MPA-Exposition reduzieren, indem sie in den enterohepatischen Kreislauf eingreifen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wird Natriummycophenolat nahezu vollständig resorbiert. Entsprechend der magensaftresistenten Formulierung betrug die Zeit bis zur maximalen MPA-Konzentration (t_{max}) etwa 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 bzw. pro 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 Natriummycophenolat verhält sich dosisproportional und linear über den untersuchten Dosisbereich von 180 bis 2.160 mg.

Im Vergleich zu Nüchtern-Bedingungen hatte die Verabreichung einer einzelnen Dosis von 720 mg Natriummycophenolat mit einer fettreichen Mahlzeit (55 g Fett, 1.000 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 Natriummycophenolat. 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 Natriummycophenolat-Dosis präsystemisch zu MPAG umgewandelt. Die Halbwertszeit von MPAG ist länger als die von MPA, sie beträgt ungefähr 16 Stunden, die Clearance liegt bei 0,45 l/Stunde.

Elimination

Die Halbwertszeit von MPA beträgt etwa 12 Stunden, die Clearance liegt bei 8,6 l/Stunde. Obwohl vernachlässigbare Mengen von MPA im Urin vorhanden sind (< 1,0 %), wird der Großteil von MPA über den Urin als MPAG ausgeschieden. Über die Galle ausgeschiedenes MPAG wird durch die Darmflora dekonjugiert. MPA, die durch diese Dekonjugation entsteht, kann dann reabsorbiert werden. Etwa 6-8 Stunden nach Verabreichung einer Natriummycophenolat-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 MPA-Tal-Blutspiegel. Ungefähr bei 2 % der mit Natriummycophenolat 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 Tabelle 2 werden mittlere pharmakokinetische Parameter von MPA nach Natriummycophenolat-Verabreichung aufgeführt.

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

Tabelle 2

Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von MPA nach oraler Gabe von Natriummycophenolat 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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Bei Probanden mit 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.

Kinder und Jugendliche

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

Geschlecht

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

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

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

Das nicht klinische Toxizitätsprofil von Mycophenolsäure (als Natriumsalz) stimmt offenbar mit den Nebenwirkungen überein, die beim Menschen in klinischen Studien beobachtet wurden, die derzeit die relevanteren Daten zur Arzneimittelsicherheit bei Patienten darstellen (siehe Abschnitt 4.8).

Drei Assays zur Genotoxizität (*in vitro* Maus-Lymphoma-Assay, Mikronukleus-Test in V97 Chinesischen Hamsterzellen und *in vivo* Maus-Knochenmark-Mikronukleus-Test) zeigten, dass Mycophenolsäure 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 Detektion von Genmutationen 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 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 entspricht dem 0,05-fachen der klinischen Exposition von 1,44 g Mycophenolsäure (als Natriumsalz)/Tag (siehe Abschnitt 4.6).

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

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 K 30
- Crospovidon (Typ A)
- Lactose
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug

Mycophenolsäure HEXAL 180 mg magensaftresistente Tabletten

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

Mycophenolsäure HEXAL 360 mg magensaftresistente Tabletten

- 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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen

100, 250 magensaftresistente Tabletten

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 Mycophenolsäure HEXAL 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 ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Mycophenolsäure HEXAL 180 mg magensaftresistente Tabletten
96426.00.00

Mycophenolsäure HEXAL 360 mg magensaftresistente Tabletten
96427.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen
03.04.2017

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig