

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mycophenolsäure AL 180 mg magensaftresistente Tabletten
Mycophenolsäure AL 360 mg magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung***Mycophenolsäure AL 180 mg magensaftresistente Tabletten***

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

Mycophenolsäure AL 360 mg magensaftresistente Tabletten

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede magensaftresistente Tablette enthält 27,9 mg (1,21 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette

Mycophenolsäure AL 180 mg magensaftresistente Tabletten

Hellgrüne, runde, bikonvexe, magensaftresistente überzogene Tabletten mit abgeschragten Kanten und dem Aufdruck „M1“ (schwarze Drucktinte) auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.
Hinweis: Der Durchmesser der Tablette beträgt $10,80 \pm 0,2$ mm.

Mycophenolsäure AL 360 mg magensaftresistente Tabletten

Pfirsichfarbene, längliche, bikonvexe, magensaftresistente überzogene Tabletten mit dem Aufdruck „M2“ (schwarze Drucktinte) auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.
Hinweis: Die Länge und Breite der Tablette beträgt $17,50 \pm 0,2$ mm und $10,35 \pm 0,2$ mm.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Mycophenolsäure AL 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 AL soll nur von Ärzten mit hinreichender Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation eingeleitet und fortgeführt werden.

Dosierung

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 Natri-

ummycophenolat und Mycophenolatmofetil siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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 MPA ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Mycophenolsäure AL 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 der 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 MPA notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

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

Mycophenolsäure AL darf von Frauen, die potenziell schwanger werden könnten und von Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch wirksamen Verhütungsmethoden ver-

wenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Zudem darf eine Behandlung mit Mycophenolsäure AL 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 AL 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 AL 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 MPA 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 MPA 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, MPA 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. Mycophenolsäure hat eine zytostatische Wirkung auf B- und T-Lymphozyten, daher kann COVID-19 mit höheren Schweregraden auftreten, und geeignete klinische Maßnahmen sind in Betracht zu ziehen.

Es wurde über Fälle von Hypogammaglobulinämien in Verbindung mit rezidivierenden Infektionen bei Patienten, die MPA in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten, berichtet. Die Umstellung von MPA-Derivaten auf ein alternatives Immunsuppressivum führte in einigen dieser Fälle

Mycophenolsäure AL 180 mg/- 360 mg magensaftresistente Tabletten

ALIUD PHARMA

dazu, dass sich die Serum-IgG-Spiegel wieder normalisierten. Patienten, die mit MPA 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 MPA auf T- und B-Lymphozyten hat, geeignete klinische Maßnahmen in Betracht gezogen werden.

Es wurden Fälle von Bronchiektasen bei Patienten, die MPA 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 dem Mycophenolsäure(MPA)-Derivaten Natriummycophenolat 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 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 MPA darf jedoch nur unter geeigneter Kontrolle vorgenommen werden, um das Risiko einer Organabstoßung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit MPA 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 MPA einnehmen, sollte regelmäßig ein komplettes Blutbild erstellt werden: im ersten Monat wöchentlich, im zweiten und dritten Monat 14-täglich und danach monatlich während des ersten Behandlungsjahres. Sollten Blutkrankheiten auftreten (z.B. Neutropenie mit einer absoluten Neutrophilenzahl $<1,5 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ oder Anämie), muss die Therapie mit MPA 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 MPA Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

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

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

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

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

MPA ist ein IMPDH (Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase)-Inhibitor. Deshalb sollte die Anwendung von MPA 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 MPA darf nur begonnen werden, wenn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt. Vor Beginn, während und 6 Wochen nach Beendigung der Therapie mit MPA muss eine wirksame Schwangerschaftsverhütung gegeben sein (siehe Abschnitt 4.6).

Teratogene Wirkungen

MPA 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 MPA in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Frauen im ge-

bärfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und vor, während und nach der Behandlung mit MPA die Empfehlungen in Abschnitt 4.6 (z.B. Verhütungsmethoden, Schwangerschaftstests) befolgen. Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen, die MPA anwenden, die Risiken einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und die Notwendigkeit der sofortigen Benachrichtigung ihres Arztes im Fall einer möglichen Schwangerschaft, verstehen.

Schwangerschaftsverhütung (siehe Abschnitt 4.6)

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

Empfehlungen zur Verhütung für Männer, siehe Abschnitt 4.6.

Schulungsmaterialien

Der Zulassungsinhaber stellt Angehörigen der Gesundheitsberufe Schulungsmaterialien zur Verfügung, um Patienten dabei zu unterstützen, eine fetale Exposition mit MPA zu vermeiden, und um auf weitere wichtige Sicherheitsinformationen hinzuweisen. Die Schulungsmaterialien werden die Warnhinweise zur Teratogenität von MPA 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 MPA sollten Patienten kein Blut spenden. Männliche Patienten sollen während der Behandlung und für mindestens 90 Tage nach Abschluss der Behandlung mit MPA keinen Samen spenden.

Mycophenolsäure AL 180 mg magensaftresistente Tabletten

Mycophenolsäure AL 180 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro magensaftresistenter Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Mycophenolsäure AL 360 mg magensaftresistente Tabletten

Mycophenolsäure AL 360 mg enthält 27,9 mg Natrium pro magensaftresistenter Tablette, entsprechend 1,4% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen

maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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 MPA als auch Aciclovir oder Ganciclovir erhalten, wurde nicht untersucht. Gesteigerte Spiegel von Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) und Aciclovir/Ganciclovir können auftreten, wenn Aciclovir/Ganciclovir und MPA 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 MPA verabreicht wird. Magnesium-Aluminium-haltige Antazida können intermittierend für die Behandlung einer gelegentlich auftretenden Dyspepsie eingenommen werden. Die tägliche chronische Anwendung von MPA 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 MPA 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 Mycophenolatmofetil und oralen Kontrazeptiva zeigten keine Interaktionen. Aufgrund des metabolischen Profils von MPA werden auch keine Interaktionen zwischen oralen Kontrazeptiva und MPA erwartet.

Colestyramin und Gallensäuren-bindende Arzneimittel

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

Ciclosporin

Bei stabilen Nieren-Transplantationspatienten wurde die Pharmakokinetik von Ciclosporin durch die wiederholte Gabe von MPA nicht beeinflusst. Die gemeinsame Gabe von Ciclosporin und Mycophenolatmofetil führt jedoch zu einer verringerten MPA-Exposition. Bei gemeinsamer Anwendung von Ciclosporin und Natriummycophenolat kann Ciclosporin die Konzentration von MPA ebenfalls senken (um ungefähr 20 %, wie aus Daten zu Mycophenolatmofetil extrapoliert wurde), das genaue Ausmaß dieser Senkung wurde jedoch nicht ermittelt. Die Studien zur Wirksamkeit wurden jedoch in Kombination mit Ciclosporin durchgeführt, sodass diese Interaktion keinen Einfluss auf die Dosierungsempfehlung für MPA 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 MPA bei gleichzeitiger Behandlung mit einer Ciclosporin-Mikroemulsion 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 einer Ciclosporin-Mikroemulsion. Zusätzlich verdoppelte sich beim Wechsel von einer Ciclosporin-Mikroemulsion 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 MPA 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 AL 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

Die Einnahme von MPA während der Schwangerschaft ist kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Um eine unge-

wollte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen, sollte eine Behandlung nicht begonnen werden, bevor ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt.

Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen zu Beginn der Behandlung mit MPA über das erhöhte Risiko von Fehlgeburten und kongenitalen Missbildungen aufgeklärt werden und zu Schwangerschaftsverhütung und -planung beraten werden.

Vor Beginn einer Behandlung mit Mycophenolsäure AL sollen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mL E/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 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.

MPA 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 Abortheufigkeit 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);

Mycophenolsäure AL 180 mg/- 360 mg magensaftresistente Tabletten

ALIUD PHARMA

- Missbildungen im Gesicht, wie z. B. Lip-penspalte, 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 Reproduktionstoxi-zität (siehe Abschnitt 5.3).

Männer

Begrenzte klinische Daten deuten nicht da-rauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Miss-bildungen 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 tierex-perimentellen 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 ge-notoxisch, die nur geringfügig über der the-rapeutischen Exposition beim Menschen liegen, sodass das Risiko genotoxischer Effekte auf Spermazellen nicht völlig ausge-schlossen werden kann.

Deswegen werden folgende Vorsichtsmaß-nahmen empfohlen: Sexuell aktive männ-liche Patienten oder ihre Partnerinnen sollen während der Behandlung des Patienten und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil eine hoch wirksame Verhütungsmethode anwenden. Fortpflanzungsfähige männliche Patienten sollen von qualifiziertem medizini-schem Fachpersonal über die möglichen Risiken ein Kind zu zeugen informiert und entsprechend beraten werden.

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass Mycophenol-säure in die menschliche Muttermilch über-geht. Aufgrund des Risikos schwerer Ne-benwirkungen beim gestillten Säugling ist Mycophenolsäure AL für stillende Mütter kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Auswirkung von MPA 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 Auswirkun-gen festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkun-gen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Wirkungsweise, das pharmakodynamische Profil und die beobachteten Nebenwirkun-gen lassen erwarten, dass ein Einfluss un-wahrscheinlich ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgend genannten unerwünschten Wirkungen umfassen Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wur-den.

Maligne Erkrankungen

Patienten, die unter Behandlung mit Immun-suppressiva stehen und hierzu eine Kombi-nation von Arzneimitteln einschließlich My-cophenolsäure (MPA) erhalten, sind einem erhöhten Risiko an Lymphomen und ande-ren 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 MPA erhielten. Nicht Melanom-artige Hautkarzinome traten bei 0,9 % der *De-novo*-Patienten und 1,8 % der Patienten mit länger zurückliegender Transplantation auf, die MPA bis zu einem Jahr einnahmen; andere maligne Verände-rungen 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 Infek-tionen ausgesetzt; das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch die immunsuppres-sive Medikation (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten nach *De-novo*-Nierentrans-plantation, die MPA zusammen mit anderen Immunsuppressiva in kontrollierten klini-schen Studien mit einem Jahr Nachbeob-

achtung erhielten, waren Cytomegalievirus (CMV), Candidiasis und Herpes simplex. CMV-Infektionen (Serologie, Virämie oder klinisches Bild) wurden bei 21,6 % der *De-novo*-Transplantierten und bei 1,9 % der vorbehandelten Patienten beobachtet.

Ältere Patienten

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

Andere Nebenwirkungen

Die Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf MPA zurückzuführen sind und während kon-trollierter klinischer Studien bei nierentrans-plantierten Patienten auftraten, denen MPA zusammen mit einer Ciclosporin-Mikroemul-sion und Kortikosteroiden in einer Dosierung von 1.440 mg täglich für 12 Monate verab- reicht wurde. Die Angaben sind nach den MedDRA-Organenklassen zusammengestellt.

Die Nebenwirkungen sind gemäß den fol-genden Kategorien aufgelistet.

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1000
Sehr selten	< 1/10.000

Bemerkung: Nieren-Transplantationspatien-ten wurden bis zu einem Jahr mit 1.440 mg MPA 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 Agranu-lozytose Arzneimittelnebenwirkungen sein können.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkun-gen werden mit einem Klassen-Effekt der MPA-Derivate in Zusammenhang gebracht.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
<i>Sehr häufig</i>	Virale, bakterielle und Pilzinfektionen
<i>Häufig</i>	Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie
<i>Gelegentlich</i>	Wundinfektionen, Sepsis*, Osteomyelitis*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
<i>Gelegentlich</i>	Papillom der Haut*, Basalzellkarzinom*, Kaposi-Sarkom*, lymphoprolifera-tive Erkrankungen, Plattenepithelkarzinom*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<i>Sehr häufig</i>	Leukopenie
<i>Häufig</i>	Anämie, Thrombozytopenie
<i>Gelegentlich</i>	Lymphopenie*, Neutropenie*, Lymphadenopathie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Sehr häufig</i>	Hypocalciämie, Hypokaliämie, Hyperurikämie
<i>Häufig</i>	Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie
<i>Gelegentlich</i>	Anorexie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus*, Hypercholesterinämie*, Hypophosphatämie

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

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 Unterhautzellgewebes	
Häufig	Akne, Pruritus
Gelegentlich	Alopezie
Skelettmuskulatur-, 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*, <i>De-novo</i> -Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom (<i>de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome</i>)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Gelegentlich	Kontusion*

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Schwere, lebensbedrohliche Infektionen einschließlich Meningitis, infektiöser Endokarditis, Tuberkulose und atypischer mykobakterieller Infektionen.

Bei mit Immunsuppressiva behandelten Patienten, MPA-Derivate eingeschlossen, wurden sowohl Fälle von BK-Virus assoziierter Nephropathie als auch von JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (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 MPA-Derivate in Kombination mit anderen Immunsuppressiva einnehmen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

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

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 MPA-Derivate-Exposition berichtet (siehe Abschnitt 4.6).

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ein *De-novo*-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom wurde aus Erfahrungen nach der Markteinführung als paradoxe proinflammatorische Reaktion beschrieben, die mit Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure assoziiert und durch Fieber, Arthralgie, Arthritis, Muskelschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker charakterisiert ist. Fallberichte aus der Literatur zeigten eine rasche Verbesserung nach Absetzen des Arzneimittels.

Untersuchungen

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

Mycophenolsäure AL 180 mg/- 360 mg magensaftresistente Tabletten

ALIUD PHARMA

„Linksverschiebung“ der Neutrophilen und deren Reifungsmuster schließen, was fälschlicher Weise als Anzeichen einer Infektion bei immunsupprimierten Patienten – wie unter Therapie mit MPA-Derivaten – interpretiert werden kann.

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 MPA, 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 Natriummycophenolat nahezu vollständig resorbiert. Zu einer magensaftresistenten Formulierung passend, betrug die Zeit bis zur maximalen Mycophenolsäure (MPA)-Konzentrationen (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 MPA 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 MPA 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 MPA. 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 MPA-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 MPA-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-Blut-

spiegel. Ungefähr bei 2 % der mit MPA behandelten Patienten wurden hohe morgendliche Tal-Blutspiegel (C_0 > 10 µg/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 auf Seite 7 werden mittlere pharmakokinetische Parameter von MPA nach Natriummycophenolat-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 Harnstoff-Konzentrationen im Blut verursacht werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Probanden mit Alkohol-bedingter Zirrhose blieb die hepatische MPA-Glucuronidierung 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 MPA bei Kindern und Jugendlichen stehen limitierte Daten zur Verfügung. In der Tabelle 2 auf Seite 7 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 MPA. Die mittlere Clearance von MPA betrug ungefähr 6,7 l/h/m².

Geschlecht

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

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in chronischen Toxizitätsstudien mit Natriummycophenolat an Ratten und Mäusen

Tabelle 2 Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von MPA nach oraler Gabe von Natriummycophenolat an nierentransplantierte Patienten unter Ciclosporin-Basisimmunsuppression

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

* Median

betroffenen Zielorgane waren das hämatopoetische und lymphoide System. Aplastische, regenerative Anämie war die dosislimitierende Toxizität bei Nagern in der Verumgruppe. 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 MPA/Tag für Patienten nach einer Nierentransplantation lag. An Hunden wurden gastrointestinale Effekte unterhalb der empfohlenen therapeutischen Dosierung beobachtet.

Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolsäure (als Natriumsalz) stimmt mit den Nebenwirkungen überein, die beim Menschen in klinischen Studien beobachtet wurden, die zum jetzigen Zeitpunkt der Entwicklung die relevanten Sicherheitsdaten für die Anwendung beim Patienten sind (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) chromosomale Aberrationen verursachen kann. Diese Effekte sind pharmakologisch, d.h. durch eine Inhibierung der Nukleotidsynthese in sensitiven Zellen, bedingt. Weitere *In-vitro*-Genotoxizitätstests zeigten keine genotoxische Wirkung.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) war nicht tumorigen in Ratten und Mäusen. Die höchste Dosis, die bei Kanzerogenitätsstudien in Tieren getestet wurde, entsprach einer ca. 0,6- bis 5-mal höheren systemischen Exposition (AUC oder C_{max}) im Vergleich zu Nieren-Transplantationspatienten bei der empfohlenen Dosis von 1,44 g/Tag.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) hatte keinen Effekt auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten bis zum Dosisbereich, in dem eine allgemeine Toxizität und Embryotoxizität beobachtet wurde.

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

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

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) zeigte ein phototoxisches Potenzial im *In-vitro*-3T3-NRU-Phototoxizitätstest.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon K30
Talkum
Hochdisperses Silicumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.)
Talkum
Titandioxid (E 171)
Triethylcitrat
Hochdisperses Silicumdioxid
Natriumhydrogencarbonat
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132) (nur bei *Mycophenolsäure AL 180 mg magensaftresistente Tabletten*)

Eisen(III)-oxid (E 172) (nur bei *Mycophenolsäure AL 360 mg magensaftresistente Tabletten*)

Natriumdodecylsulfat

Drucktinte:

Schellack (teilweise verestert)

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

Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind verpackt in Aluminium-/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 50, 100, 120 und 250 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 der 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 beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Mycophenolsäure AL 180 mg magensaftresistente Tabletten
91766.00.00

Mycophenolsäure AL 360 mg magensaftresistente Tabletten
91767.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. Mai 2015

**Mycophenolsäure AL 180 mg/- 360 mg
magensaftresistente Tabletten**

ALIUD PHARMA

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05. Juni 2019

10. Stand der Information

April 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin