



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme aufgrund des teratogenen Risikos beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Mycophenolat verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

LEITFADEN ZUR VERRINGERUNG VON ARZNEIMITTEL- UND ANWENDUNGSRISIKEN – ÄRZTINNEN UND ÄRZTE

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Mycophenolatmofetil (MMF) / Mycophenolsäure (MPA)

MYCOPHENOLATMOFETIL (MMF) / MYCOPHENOLSÄURE (MPA)

Dieser Leitfaden wurde entwickelt, um die Risiken einer Exposition des ungeborenen Kindes gegenüber Mycophenolat während der Schwangerschaft hervorzuheben und um die Anzahl der Schwangerschaften unter einer Behandlung mit diesem teratogenen Arzneimittel zu reduzieren.

Verwenden Sie diesen Leitfaden beim Gespräch mit Ihren Patienten und um Fragen oder Sorgen Ihrer Patienten zu besprechen.

Schwangerschaftsrisiken verbunden mit Mycophenolat

Präklinische Daten

Mycophenolat ist ein stark wirksames Teratogen, das mit einer erhöhten Rate an Fehlgeburten und kongenitalen Fehlbildungen, im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva, assoziiert ist. Es wurde bisher kein bestimmter Mechanismus der Teratogenität und Mutagenität identifiziert. Präklinische Studien zeigen jedoch fetale Resorptionen und Fehlbildungen bei Ratten und Kaninchen, ohne dass beim Muttertier toxische Symptome beobachtet wurden. Zwei Untersuchungen zur Genotoxizität deuteten darauf hin, dass Mycophenolat das Potenzial hat, bei hochgradig zytotoxischen Dosisspiegeln eine chromosomale Schädigung zu induzieren.

Klinische Daten bei mütterlicher Exposition

Bei einer Auswertung kumulativer Daten wurden Fehlgeburten bei 45 % bis 49 % der schwangeren Frauen berichtet, die mycophenolathaltige Arzneimittel angewendet hatten, verglichen mit einer berichteten Rate von 12 % bis 33 % bei Patienten nach solider Organtransplantation, die mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Die berichtete Inzidenz von Fehlbildungen lag bei 23 % bis 27 % der Lebendgeburten bei Frauen, die mycophenolathaltige Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet hatten, verglichen mit 4 % bis 5 %, der Lebendgeburten bei soliden Organtransplantatempfängerinnen, die mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, und 2 % bis 3 % der Lebendgeburten in der Allgemeinpopulation.

Fehlbildungen, die mit Mycophenolat assoziiert wurden, schließen Fehlbildungen der Ohren, Augen und des Gesichts; kongenitale Herzerkrankungen einschließlich Septumdefekte; Polydaktylie oder Syndaktylie; tracheoösophageale Fehlbildungen, wie z. B. Ösophagusatresie; Fehlbildungen des Nervensystems, wie z. B. Spina bifida; und renale Anomalien ein.

Risikopatienten für Fehlgeburten oder Fehlbildungen nach Exposition mit Mycophenolat sind:

- Schwangere Patientinnen.
- Alle Patientinnen im gebärfähigen Alter (d. h. auch pubertierende Mädchen sowie alle Frauen, die eine Gebärmutter haben und noch nicht postmenopausal sind).

Klinische Daten bei väterlicher Exposition

Die begrenzten klinischen Daten zu Schwangerschaften während Exposition des Vaters deuten auf kein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten bei einer Mycophenolat-Exposition des Vaters hin.

Mycophenolat ist ein stark wirksames Teratogen und könnte in der Samenflüssigkeit enthalten sein. Berechnungen zu der Menge, die potenziell auf eine Frau übertragen werden kann, deuten allerdings auf einen Spiegel, bei dem eine Auswirkung unwahrscheinlich ist. In Tierversuchen war Mycophenolat in Konzentrationen genotoxisch, die nur geringfügig über der therapeutischen Exposition beim Menschen liegen, sodass das Risiko genotoxischer Effekte auf Spermien nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Männliche Patienten und ihre Partnerinnen sollten vorsichtshalber auf dieses mögliche Risiko hingewiesen werden. Außerdem sind ihnen zuverlässige Verhütungsmethoden zu empfehlen.

Beratung der Patienten

Vor Beginn oder Fortführung der Behandlung mit mycophenolathaltigen Arzneimitteln müssen Patientinnen und Patienten über die erhöhten Risiken für Fehlgeburten und kongenitale Fehlbildungen aufgeklärt werden, die mit einer Exposition gegenüber Mycophenolat in Verbindung stehen. Sie müssen sicherstellen, dass sich Frauen und Männer, die mycophenolathaltige Arzneimittel anwenden, der Risiken einer Schädigung des Fetus, der Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und der Notwendigkeit im Fall einer möglichen Schwangerschaft ihren Arzt sofort zu benachrichtigen, bewusst sind und diese verstehen. Zur Unterstützung des ärztlichen Aufklärungsgespräches stehen der *Leitfaden für die sichere Anwendung - Patientinnen und Patienten* und die Packungsbeilage zur Verfügung.

Insbesondere sollten Sie:

- Risikopatientinnen und -patienten beraten, um sicherzustellen, dass sie die Risiken und die erforderlichen Maßnahmen zu deren Minimierung verstehen.
- Risikopatientinnen und -patienten den *Leitfaden für die sichere Anwendung - Patientinnen und Patienten* aushändigen und alle Fragen oder Sorgen, die sie haben, mit ihnen besprechen.
- Die Wichtigkeit, die Methoden und die Zeitpunkte der Schwangerschaftstests vor und während der Behandlung mit mycophenolathaltigen Arzneimitteln erklären.
- Beratung zu der Anwendung wirksamer Verhütungsmethoden vor und während der gesamten Dauer der Behandlung mit mycophenolathaltigen Arzneimitteln sowie für 6 Monate (Patientinnen) oder 3 Monate (Patienten) nach Beendigung der Behandlung mit mycophenolathaltigen Arzneimitteln anbieten.
- Patienten, die mycophenolathaltige Arzneimittel anwenden, anweisen, Sie im Vorfeld in Kenntnis zu setzen, wenn sie erwägen, schwanger zu werden oder ein Kind zu zeugen, damit Sie mögliche alternative Behandlungen mit ihnen besprechen können.
- Patienten darauf hinweisen, dass sie während sowie für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit mycophenolathaltigen Arzneimitteln kein Blut spenden dürfen. Männliche Patienten dürfen während der Behandlung und für 3 Monate nach Beendigung der Behandlung keinen Samen spenden.
- Patienten darauf hinweisen, dass dieses Arzneimittel für ihre persönliche Anwendung ist, sie es nicht an Dritte weitergeben dürfen und sie nach Beendigung der Behandlung nicht gebrauchte Arzneimittel an ihren Apotheker zurückgeben sollen.

Schwangerschaftstests

Mycophenolathaltige Arzneimittel dürfen in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung verfügbar ist.

Vor Beginn einer Behandlung mit mycophenolathaltigen Arzneimitteln müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition des Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, dass der zweite Test 8 bis 10 Tage nach dem ersten Test durchgeführt wird und zeitlich unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit dem mycophenolathaltigen Arzneimittel. 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, ihren Arzt bei Eintritt einer Schwangerschaft sofort zu kontaktieren.

Anforderungen an die Verhütung

Frauen

Mycophenolathaltige Arzneimittel sind bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütung anwenden, kontraindiziert. Aufgrund der beträchtlichen Risiken für spontane Fehlgeburten und des teratogenen Potenzials von Mycophenolat müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie für 6 Monate nach Beendigung der Behandlung mit mycophenolathaltigen Arzneimitteln mindestens eine wirksame Form der Kontrazeption anwenden; es sei denn, Abstinenz wird als Kontrazeptionsmethode gewählt. Zwei sich ergänzende Formen der Kontrazeption sind wirksamer und somit vorzuziehen.

Männer

Da nicht genügend Daten vorliegen, um das Risiko einer Schädigung des Fetus auszuschließen, werden folgende Vorsichtsmaßnahmen empfohlen: Sexuell aktive männliche Patienten oder ihre Partnerinnen sollen während der Behandlung des männlichen Patienten und für mindestens 3 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Was ist zu tun, wenn eine Schwangerschaft eintritt

Wenn es zu einer Exposition gegenüber Mycophenolat während der Schwangerschaft kommt, sollen Sie die weitere Vorgehensweise basierend auf dem individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnis der Patientin planen und im Gespräch zwischen dem behandelnden Arzt und der Patientin von Fall zu Fall über entsprechende Maßnahmen entscheiden.

Falls Sie weitere Fragen zu den mit der Anwendung von mycophenolathaltigen Arzneimitteln verbundenen Risiken bei einer Schwangerschaft haben oder eine Beratung benötigen, wenden Sie sich bitte an das unabhängige Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin:

Tel.: 030/450 525 700

Web: www.embryotox.de

Bitte denken Sie daran, alle Fälle mit Exposition von mycophenolathaltigen Arzneimitteln während einer Schwangerschaft, unabhängig von deren Ausgang, dem Pharmazeutischen Unternehmer zu melden (siehe Kontaktdaten unten).

Meldung von 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 zu melden an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, <http://www.bfarm.de/>

oder

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8-10, D-13435 Berlin, www.aristo-pharma.de/

Weitere Exemplare des Leitfadens für Patientinnen und Patienten oder des Leitfadens für Ärztinnen und Ärzte stehen Ihnen zum Download auf der Internetseite des jeweiligen Pharmazeutischen Unternehmers bzw. unter folgendem Link zur Verfügung:

<https://www.aristo-pharma.de/de/arzneimittelsicherheit>

Wenn Sie Exemplare in Papierform wünschen, kontaktieren Sie den Pharmazeutischen Unternehmer.