

Mycophenolat-haltige Arzneimittel: Teratogenes Risiko

Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung von Mycophenolat-haltigen Arzneimitteln erstellt und mit dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) abgestimmt. Dieser soll als zusätzliche risikominimierende Maßnahme sicherstellen, dass Patienten und Angehörige mit den Besonderheiten der Anwendung von Mycophenolat-haltigen Arzneimitteln vertraut sind.

Für die bessere Lesbarkeit verwenden wir an einigen Stellen im Text nur die männliche Form (z.B. Arzt), sprechen aber damit alle Geschlechter an.

Einleitung

Dieser Leitfaden wurde entwickelt, um die Risiken für Kinder verbunden mit einer Exposition 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.

Obwohl dieser Leitfaden wichtige Informationen über die Risiken von Mycophenolat während der Schwangerschaft enthält, ersetzt er nicht

die Fachinformation von Mycophenolat-haltigen Arzneimitteln. Bitte entnehmen Sie der jeweiligen Fachinformation des Mycophenolat-haltigen Arzneimittels die vollständige Information über Mycophenolat.

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 Resorption 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 Mycophenolat-haltige 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 Neugeborenen von Frauen, die Mycophenolat-haltige Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet hatten, verglichen mit 4 % bis 5 % der Neugeborenen bei soliden Organtransplantatempfängerinnen, die mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, und 2 % bis 3 % der Neugeborenen 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. ösophageale Atresie, 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 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 auf einen Spiegel, sodass 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 Mycophenolat-haltigen 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 Mycophenolat-haltige 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 Mycophenolat-haltige Arzneimittel Leitfaden für 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 Mycophenolat-haltige Arzneimittel Leitfaden für 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 Mycophenolat-haltigen Arzneimitteln erklären.

- Beratung zu der Anwendung wirksamer Verhütungsmethoden vor und während der gesamten Dauer der Behandlung mit Mycophenolat-haltigen Arzneimitteln sowie für 6 Wochen (Patientinnen) oder 90 Tage (Patienten) nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolat-haltigen Arzneimitteln anbieten.
- Patienten, die Mycophenolat-haltige 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 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolat-haltigen Arzneimitteln kein Blut spenden dürfen. Männliche Patienten dürfen während der Behandlung und für 90 Tage 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

Mycophenolat-haltige 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 Mycophenolat-haltigen 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, 8 bis 10 Tage nach

dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen und unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit dem Mycophenolat-haltigen Arzneimittel. 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

Mycophenolat-haltige 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 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolat-haltigen 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 für eine Schädigung des Fetus auszuschließen, 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 Mycophenolatmofetil 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.

Weitere Exemplare des Leitfadens für Patienten oder des Leitfadens für Angehörige der Gesundheitsberufe stehen Ihnen auf den Internetseiten der Pharmazeutischen Unternehmer zum Download zur Verfügung. Wenn Sie Exemplare in Papierform wünschen, kontaktieren Sie den Pharmazeutischen Unternehmer (siehe unten).

Bitte denken Sie daran, alle Fälle mit Exposition von Mycophenolat-haltigen Arzneimitteln während einer Schwangerschaft, unabhängig von deren Ausgang, dem Pharmazeutischen Unternehmer zu melden (siehe nachstehend).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit für eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) oder dem jeweiligen lokalen Pharmazeutischen Unternehmer anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Fax: +43-50555-36207
Website: nebenwirkung.basg.gv.at

Pharmazeutischer Unternehmer	Produktname	E-Mail / Internetseite	Telefon Fax
Accord Healthcare GmbH	Mycophenolatmofetil Accord 500 mg Filmtabletten Mycophenolatmofetil Accord 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Mycophenolsäure Accord 180 mg magensätreisistente Tabletten Mycophenolsäure Accord 360 mg magensätreisistente Tabletten	austria@accord-healthcare.com www.accord-healthcare.at	+43 662 424899 +43 662 424899 40
Novartis Pharma GmbH	Myfortic 180 mg – magensätreisistente Tabletten Myfortic 360 mg – magensätreisistente Tabletten	valuebrands.austria@novartis.com www.novartis.com/at-de/	+43 1 86657 0
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH	Myfenax 250 mg Hartkapseln Myfenax 500 mg Filmtabletten	signal@ratiopharm.at www.ratiopharm.at	+43 1 97 007 0 +43 1 97007 44365
Roche Austria GmbH	CellCept 1g/5ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen CellCept 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats CellCept 500 mg Tabletten	austria.drug_safety@roche.com www.roche.at	+43 1 27739 0 +43 1 27739 254
Sandoz GmbH	Mycophenolat Mofetil Sandoz 500 mg – Filmtabletten	rmp.wien@sandoz.com www.sandoz.at	+43 1 866 59 0