

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycophenolat Mofetil Tillomed 250 mg Kapseln

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolat Mofetil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Zweiteilige Hartgelatine kapseln der Größe „1“, mit undurchsichtiger blauer Kappe und undurchsichtigem braunen Boden. Auf der Kapselkappe befindet sich der Aufdruck „EM“ in schwarzer Schrift, auf dem Kapselboden der Aufdruck „250“ in schwarzer Schrift. Die Füllung besteht aus einem weißen bis gebrochen weißen Granulatpulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Mycophenolat Mofetil Tillomed wird angewendet in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Tillomed muss von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

##### Dosierung

Anwendung bei Nierentransplantation

##### **Erwachsene**

Die Therapie mit Mycophenolat Mofetil Tillomed ist innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation einzuleiten. Die empfohlene Dosis für Nierentransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g).

## **Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren**

Die empfohlene Dosis für Mycophenolat Mofetil beträgt 600 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer Tageshöchstosis von 2 g). Mycophenolat Mofetil Tillomed darf nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,25 m<sup>2</sup> verordnet werden. Patienten mit einer Körperoberfläche von 1,25 bis 1,5 m<sup>2</sup> kann Mycophenolat Mofetil Tillomed in einer Dosis von 750 mg zweimal täglich (Tagesdosis: 1,5 g) verordnet werden. Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m<sup>2</sup> kann Mycophenolat Mofetil Tillomed in einer Dosis von 1 g zweimal täglich (Tagesdosis: 2 g) verordnet werden. Da im Vergleich zu Erwachsenen in dieser Altersgruppe einige der Nebenwirkungen häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.8), kann eine vorübergehende Verringerung der Dosis oder ein Abbruch der Behandlung notwendig sein; hierbei müssen relevante klinische Faktoren wie die Stärke der Reaktion berücksichtigt werden.

## **Kinder und Jugendliche < 2 Jahren**

Für Kinder unter 2 Jahren liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor. Sie reichen nicht aus, um Dosierungsvorschläge zu machen, weshalb eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen wird.

### *Anwendung bei Herztransplantation*

#### **Erwachsene**

Die Therapie mit Mycophenolat Mofetil Tillomed ist innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation einzuleiten. Die empfohlene Dosis für Herztransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

#### **Kinder und Jugendliche**

Zu pädiatrischen Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### *Anwendung bei Lebertransplantation*

#### **Erwachsene**

Mycophenolat Mofetil ist nach einer Lebertransplantation für die ersten 4 Tage i.v. zu verabreichen. Danach ist, sobald diese vertragen wird, die orale Gabe von Mycophenolat Mofetil einzuleiten. Die empfohlene orale Dosis bei Lebertransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

### *Anwendung bei besonderen Patientengruppen*

#### **Ältere Patienten**

Bei älteren Menschen erweist sich die empfohlene Dosis von zweimal täglich 1 g für Nierentransplantationspatienten und von zweimal täglich 1,5 g für Herz- oder Lebertransplantationspatienten als geeignet.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zweimal täglich zu vermeiden. Diese Patienten sind zudem sorgfältig zu überwachen. Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation sind keine Anpassungen der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Zu Herz- oder Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Daten vor.

### *Schwere eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Nierentransplantationspatienten mit schweren Leberparenchymschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Zu Herztransplantationspatienten mit schweren Leberparenchymschäden liegen keine Daten vor.

### *Behandlung während Abstoßungsreaktionen*

Mycophenolsäure (MPA) ist der aktive Metabolit von Mycophenolat Mofetil. Eine renale Transplantatabstoßung führt nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisverringerung oder Unterbrechung der Anwendung von Mycophenolat Mofetil Tillomed ist nicht erforderlich. Es liegt kein Grund für eine Dosisanpassung von Mycophenolat Mofetil nach Herztransplantatabstoßung vor. Pharmakokinetische Daten bei Lebertransplantatabstoßung liegen nicht vor.

## **Kinder und Jugendliche**

Für die Behandlung der ersten oder refraktären Abstoßung bei pädiatrischen Transplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Orale Anwendung.

### *Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels*

Da Mycophenolat Mofetil bei Ratten und Kaninchen teratogene Wirkungen gezeigt hat, darf Mycophenolat Mofetil Tillomed nicht geöffnet oder zerdrückt werden, um ein Inhalieren oder einen direkten Kontakt des in Mycophenolat Mofetil Tillomed enthaltenen Pulvers mit der Haut oder den Schleimhäuten zu vermeiden. Bei entsprechendem Kontakt ist die Stelle gründlich mit Seife und Wasser zu waschen bzw. sind die Augen mit Leitungswasser zu spülen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Mycophenolat Mofetil Tillomed darf bei Patienten, die überempfindlich gegen Mycophenolat Mofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind, nicht angewendet werden. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Mycophenolat Mofetil wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
- Mycophenolat Mofetil Tillomed darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Eine Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Tillomed darf bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.6).
- Mycophenolat Mofetil Tillomed darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es steht keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung (siehe Abschnitt 4.6).
- Mycophenolat Mofetil Tillomed darf von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Neoplasien

Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich Mycophenolat Mofetil Tillomed, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint hierbei eher von der Intensität und Dauer der Immunsuppression als von der Verwendung einer bestimmten Substanz abzuhängen.

Um das Hautkrebsrisiko auf ein Minimum zu verringern, wird grundsätzlich geraten, sich vorbeugend dem Sonnen- und UV-Licht nur mit schützender Kleidung auszusetzen und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor zu benutzen.

##### Infektionen

Patienten, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Mycophenolat Mofetil Tillomed, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische (durch Bakterien, Pilze, Viren und Protozoen verursachte) Infektionen, tödliche Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Derartige Infektionen schließen latente virale Reaktivierung, wie z. B. Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung und durch Polyomaviren hervorgerufene Infektionen (BK-Virus-Nephropathie, JC-Virus verbundene progressive multifokale Leukoencephalopathie [PML]), ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung sind bei Virusträgern bei der Behandlung mit Immunsuppressiva berichtet worden. Diese Infektionen sind häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtexposition verbunden und können zu schwerwiegenden oder tödlichen Erkrankungen führen, die Ärzte bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen differentialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen.

Bei Patienten, die Mycophenolat Mofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist über Hypogammaglobulinämie in Verbindung mit wiederkehrenden Infektionen berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolat Mofetil Tillomed auf ein alternatives Immunsuppressivum zu einer Normalisierung der Serum-IgG-Spiegel. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen, die mit Mycophenolat Mofetil Tillomed behandelt werden, sollten die Serum-Immunglobuline gemessen werden. In Fällen von anhaltender, klinisch relevanter Hypogammaglobulinämie sind geeignete klinische Maßnahmen, unter Beachtung der starken zytostatischen Wirkungen, die Mycophenolsäure auf T- und B-Lymphozyten hat, in Betracht zu ziehen.

Bei Erwachsenen und Kindern, die Mycophenolat Mofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, sind Fälle von Bronchiektasen berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolat Mofetil auf ein anderes Immunsuppressivum zu einer Verbesserung der Atemwegssymptome. Das Risiko einer Bronchiektasie kann mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert oder eine direkte Auswirkung auf die Lunge sein. In Einzelfällen wurden auch interstitielle Lungenerkrankung und Lungenfibrose berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten, die anhaltende pulmonale Symptome wie Husten oder Dyspnoe entwickeln, ärztlich zu untersuchen.

#### Blut und Immunsystem

Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil Tillomed behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens einer Neutropenie zu überwachen, die auf Mycophenolat Mofetil selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die Mycophenolat Mofetil Tillomed einnehmen, ist ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal pro Monat und dann monatlich während des restlichen ersten Behandlungsjahres zu erheben. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilen-Zahl  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), kann es angebracht sein, die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Tillomed zu unterbrechen oder abzubrechen.

Fälle von Erythroblastopenien (*pure red cell aplasia*, PRCA) wurden bei Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, berichtet. Der Mechanismus einer durch Mycophenolat Mofetil induzierten PRCA ist unbekannt. Eine PRCA kann nach einer Dosisverringerung oder einer Beendigung der Therapie mit Mycophenolat Mofetil reversibel sein. Bei Transplantationspatienten sollte eine Änderung der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil nur unter geeigneter Kontrolle vorgenommen werden, um das Risiko einer Abstoßungsreaktion so gering wie möglich zu halten (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil Tillomed behandelt werden, sind anzuweisen, sofort über jedes Anzeichen einer Infektion, unerwartete Blutergüsse, Blutungen oder andere Manifestationen einer Knochenmarkinsuffizienz zu berichten.

Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass Impfungen während der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Tillomed weniger wirksam sein können und dass die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen zu vermeiden ist (siehe Abschnitt 4.5). Eine

Grippeimpfung kann vorteilhaft sein. Der verschreibende Arzt hat sich an die nationalen Richtlinien zur Grippeimpfung zu halten.

### Gastrointestinal

Mycophenolat Mofetil ist mit einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Ereignissen im Verdauungstrakt in Zusammenhang gebracht worden, einschließlich seltener Fälle von gastrointestinalen Ulzera, Blutungen und Perforationen. Mycophenolat Mofetil Tillomed ist bei Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstrakts mit Vorsicht zu verabreichen.

Mycophenolat Mofetil ist ein Inhibitor der IMPDH (Inosinmonophosphat-Dehydrogenase). Aus diesem Grund sollte es bei Patienten mit seltener erblicher Defizienz der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) wie dem Lesch-Nyhan- und dem Kelley-Seegmiller-Syndrom nicht angewendet werden.

### Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten bei der Umstellung von Kombinationstherapien, die Immunsuppressiva enthalten, die die enterohepatische Rezirkulation von MPA beeinflussen, z. B. Ciclosporin, auf andere Kombinationstherapien, die keine solchen Auswirkungen haben, z. B. Tacrolimus, Sirolimus, Belatacept, oder umgekehrt, da dies zu Veränderungen der MPA-Exposition führen kann. Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf von MPA beeinflussen (z. B. Colestyramin, Antibiotika), sind mit Vorsicht anzuwenden, da hierdurch die Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil verringert werden können (siehe auch Abschnitt 4.5). Eine Medikamentenspiegelüberwachung von MPA kann angebracht sein, wenn die Kombinationstherapie umgestellt wird (z. B. von Ciclosporin auf Tacrolimus oder umgekehrt) oder wenn eine angemessene Immunsuppression bei Patienten mit hohem immunologischem Risiko sichergestellt werden soll (z. B. Injektionsrisiko, Behandlung mit Antibiotika, Hinzufügen oder Entfernung eines Arzneimittels mit Wechselwirkung).

Es wird empfohlen, Mycophenolat Mofetil Tillomed nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Anwendung nicht untersucht worden ist.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mycophenolat Mofetil in Kombination mit Sirolimus wurde nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 4.5).

### Besondere Patientengruppen

Bei älteren Patienten kann das Risiko für Nebenwirkungen im Vergleich zu jüngeren Personen erhöht sein. Dazu zählen bestimmte Infektionen (einschließlich invasiver Gewebefall durch das Zytomegalievirus) und möglicherweise gastrointestinale Blutungen und Lungenödem (siehe Abschnitt 4.8).

### Teratogene Wirkungen

Mycophenolat ist ein beim Menschen stark wirksames Teratogen. Fehlgeburten (Rate: 45 % - 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate: 23 % - 27 %) sind nach Mycophenolat Mofetil -Exposition während der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist

Mycophenolat Mofetil Tillomed in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und vor, während und nach Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Tillomed die Empfehlungen in Abschnitt 4.6 befolgen (z. B. Verhütungsmethoden, Schwangerschaftstests). Ärzte müssen sicherstellen, dass Frauen, die Mycophenolat anwenden, das Risiko einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer zuverlässigen Verhütungsmethode und die Notwendigkeit, im Fall einer möglichen Schwangerschaft sofort ihren Arzt zu benachrichtigen, verstehen.

#### Verhütung (siehe Abschnitt 4.6)

Aufgrund der belastbaren klinischen Hinweise, die ein hohes Risiko für Fehlgeburten und angeborene Missbildungen bei der Anwendung von Mycophenolat Mofetil in der Schwangerschaft zeigen, muss jede erdenkliche Vorsorge getroffen werden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung zu vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Therapie mit Mycophenolat Mofetil Tillomed, während der Therapie sowie sechs Wochen nach Beendigung der Therapie mindestens eine Form der zuverlässigen Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.3), außer Abstinenz wird als Kontrazeptionsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Empfängnisverhütung gleichzeitig anzuwenden, um die Möglichkeit eines Versagens der Verhütungsmethoden und einer ungewollten Schwangerschaft zu minimieren.

Hinweise zur Empfängnisverhütung bei Männern befinden sich in Abschnitt 4.6.

#### Schulungsmaterialien

Der Inhaber der Zulassung stellt Angehörigen der Gesundheitsberufe Schulungsmaterialien zur Verfügung, um Patienten zu unterstützen, eine Exposition des Fetus gegenüber Mycophenolat zu vermeiden und um weitere wichtige Sicherheitsinformationen bereitzustellen. Die Schulungsmaterialien werden die Warnhinweise zur Teratogenität von Mycophenolat stützen, Ratschläge zur Empfängnisverhütung vor Beginn der Therapie und Anweisungen über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests geben. Der Arzt sollte Frauen im gebärfähigen Alter und, soweit erforderlich, männlichen Patienten vollständige Patienteninformationen über das teratogene Risiko und die Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen geben.

#### Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Patienten dürfen während oder für mindestens 6 Wochen nach Beendigung einer Behandlung mit Mycophenolat kein Blut spenden. Männer dürfen während oder für 90 Tage nach Beendigung einer Behandlung von Mycophenolat keinen Samen spenden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Aciclovir

Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolat Mofetil und Aciclovir zusammen verabreicht wurden. Die Veränderungen der Pharmakokinetik von MPAG (dem phenolischen Glucuronid von MPA) waren minimal (MPAG-Anstieg um 8 %) und werden als klinisch nicht signifikant betrachtet. Da die Plasmakonzentrationen von MPAG, wie auch die Konzentrationen von Aciclovir, bei Nierenfunktionsstörungen erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolat Mofetil und Aciclovir oder dessen Prodrugs, z. B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es zu einem weiteren Konzentrationsanstieg der beiden Substanzen kommen kann.

#### Antazida und Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Mycophenolat Mofetil mit Antazida, wie z. B. Magnesium- und Aluminiumhydroxid, und PPI, einschließlich Lansoprazol und Pantoprazol, wurde eine verringerte MPA-Exposition beobachtet. Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Transplantatabstoßungen oder Transplantatverlusten zwischen Patienten, die neben Mycophenolat Mofetil auch PPI einnehmen, und Patienten, die neben Mycophenolat Mofetil keine PPI einnehmen, ergab keine signifikanten Unterschiede. Diese Daten stützen die Extrapolation dieses Ergebnisses auf alle Antazida, da die Verringerung der Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Mycophenolat Mofetil mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid weitaus geringer war als bei gleichzeitiger Anwendung von Mycophenolat Mofetil mit PPI.

#### Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen (z. B. Colestyramin, Ciclosporin A, Antibiotika)

Bei Arzneimitteln, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, ist aufgrund ihres Potenzials, die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil Tillomed zu verringern, Vorsicht geboten.

##### *Colestyramin*

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 1,5 g Mycophenolat Mofetil an gesunde Probanden, die 4 Tage lang mit dreimal täglich 4 g Colestyramin vorbehandelt worden waren, ging die AUC von MPA um 40 % zurück (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Aufgrund des Potenzials, die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil Tillomed zu verringern, ist bei gleichzeitiger Anwendung Vorsicht geboten.

##### *Ciclosporin A*

Die Pharmakokinetik von Ciclosporin A (CsA) wird durch Mycophenolat Mofetil nicht beeinflusst.

Im Gegensatz dazu ist ein Anstieg der AUC von MPA um etwa 30 % zu erwarten, wenn die Begleitbehandlung mit CsA beendet wird. CsA beeinflusst den enterohepatischen Kreislauf von MPA, was bei Nierentransplantationspatienten, die mit Mycophenolat Mofetil und CsA behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Sirolimus oder Belatacept und vergleichbare Dosen von Mycophenolat Mofetil erhielten, zu einer Verringerung der MPA-Exposition um 30 % - 50 % führte (siehe auch Abschnitt 4.4). Umgekehrt sind

Veränderungen in der MPA-Exposition zu erwarten, wenn Patienten von CsA auf ein Immunsuppressivum umgestellt werden, das den enterohepatischen Kreislauf von MPA nicht beeinflusst.

Antibiotika, die gegen  $\beta$ -Glucuronidase-produzierende Bakterien im Darm eingesetzt werden (z. B. Aminoglykosid-, Cephalosporin-, Fluorchinolon- und Penicillin-Antibiotika), können Auswirkungen auf die enterohepatische Rezirkulation von MPAG/MPA haben und dadurch die systemische MPA-Exposition verringern. Informationen zu den folgenden Antibiotika sind verfügbar:

#### *Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure*

In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Verringerung der Vordosierung (Talspiegel) der MPA-Konzentrationen um etwa 50 % berichtet. Diese Wirkung tendierte während einer andauernden Antibiotikagabe dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach dem Absetzen der Antibiotika wegzufallen. Die Veränderung der Vordosierungsstufe spiegelt möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt wider. Daher sollte, solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von Mycophenolat Mofetil Tillomed normalerweise nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte jedoch eine engmaschige klinische Überwachung erfolgen.

#### *Norfloxacin und Metronidazol*

Bei gesunden Freiwilligen wurde keine signifikante Wechselwirkung beobachtet, wenn Mycophenolat Mofetil zusammen mit Norfloxacin oder Metronidazol zeitlich getrennt verabreicht wurde. Die kombinierte Gabe von Norfloxacin und Metronidazol verringerte jedoch die MPA-Exposition nach einer Einzeldosis von Mycophenolat Mofetil um ungefähr 30 %.

#### *Trimethoprim/Sulfamethoxazol*

Es wurde keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von MPA beobachtet.

#### Arzneimittel mit Wirkung auf die Glucuronidierung (z. B. Isavuconazol, Telmisartan)

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von MPA beeinflussen, kann die MPA-Exposition verändern. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Mycophenolatmofetil ist daher Vorsicht geboten.

#### *Isavuconazol*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Isavuconazol wurde ein Anstieg der  $AUC_{0-\infty}$  von MPA um 35 % beobachtet.

#### *Telmisartan*

Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Mycophenolat Mofetil führte zu einer Verringerung der MPA-Konzentrationen von ungefähr 30 %. Telmisartan beeinflusst die Ausscheidung von MPA durch eine Verstärkung der PPAR-Gamma-Expression (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren Gamma), was wiederum zu einer verstärkten UGT1A9 (UDP-glucuronosyltransferase 1-9)-Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungsraten, Transplantatverlusten oder Nebenwirkungsprofilen zwischen Mycophenolat Mofetil-Patienten mit und ohne gleichzeitige Anwendung von Telmisartan wurden keine klinischen Konsequenzen der pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln beobachtet.

### Ganciclovir

Basierend auf den Ergebnissen einer Einzeldosisstudie mit den empfohlenen Dosen von oral verabreichtem Mycophenolat Mofetil und i.v. verabreichtem Ganciclovir sowie den bekannten Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Mycophenolat Mofetil (siehe Abschnitt 4.2) und Ganciclovir wird erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen (die um die renale tubuläre Sekretion konkurrieren) in erhöhten Konzentrationen von MPAG und Ganciclovir resultieren wird. Es wird keine wesentliche Veränderung der MPA-Pharmakokinetik erwartet, demzufolge ist eine Dosisanpassung von Mycophenolat Mofetil nicht erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, denen Mycophenolat Mofetil Tillomed und Ganciclovir oder dessen Prodrugs, z. B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosisempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

### Orale Kontrazeptiva

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurden durch gleichzeitige Anwendung von Mycophenolat Mofetil nicht beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

### Rifampicin

Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von Mycophenolat Mofetil und Rifampicin zu einer Verringerung der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12\text{ h}}$ ) um 18 % bis 70 %. Es wird empfohlen, die MPA-Exposition zu überwachen und die Dosis von Mycophenolat Mofetil Tillomed entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit aufrechtzuerhalten, wenn gleichzeitig Rifampicin angewendet wird.

### Sevelamer

Eine Verringerung der  $C_{\text{max}}$  und der  $AUC_{0-12\text{ h}}$  von MPA um 30 % bzw. 25 % wurde beobachtet, wenn Mycophenolat Mofetil zusammen mit Sevelamer angewendet wurde, was jedoch keine klinischen Konsequenzen hatte (d. h. Transplantatabstoßungsreaktion). Es wird dennoch empfohlen, Mycophenolat Mofetil Tillomed mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach der Einnahme von Sevelamer anzuwenden, um die Auswirkungen auf die Resorption von MPA so gering wie möglich zu halten. Zur Kombination von Mycophenolat Mofetil mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

### Tacrolimus

Bei Lebertransplantationspatienten, die von Anfang an Mycophenolat Mofetil und Tacrolimus erhielten, wurden die AUC und die  $C_{\max}$  von MPA, dem aktiven Metaboliten von Mycophenolat Mofetil, durch gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus nicht signifikant beeinflusst. Im Gegensatz dazu kam es bei wiederholter Gabe von Mycophenolat Mofetil (1,5 g zweimal täglich) an Lebertransplantationspatienten, die gleichzeitig Tacrolimus einnahmen, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC um ungefähr 20 %. Bei Nierentransplantationspatienten scheint Mycophenolat Mofetil die Konzentration von Tacrolimus jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Lebendimpfstoffe

Patienten mit einer geschwächten Immunantwort sollen nicht mit Lebendimpfstoffen immunisiert werden. Die Bildung von Antikörpern auf andere Impfstoffe könnte abgeschwächt sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### Mögliche Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Mycophenolat Mofetil an Affen bewirkt im Plasma einen 3-fachen Anstieg der AUC von MPAG. Daher können andere Substanzen, die bekanntermaßen in den Nierentubuli sezerniert werden, mit MPAG in Konkurrenz treten, wodurch es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von MPAG oder der anderen Substanz, die der tubulären Sekretion unterworfen ist, kommen kann.

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Während Mycophenolat eingenommen wird, muss eine Schwangerschaft vermieden werden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Therapie mit Mycophenolat Mofetil Tillomed, während der Therapie sowie sechs Wochen nach Beendigung der Therapie mindestens eine Form der zuverlässigen Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.3), außer Abstinenz wird als Kontrazeptionsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Empfängnisverhütung gleichzeitig anzuwenden.

### Schwangerschaft

Mycophenolat Mofetil Tillomed ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, außer es steht keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. 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 informiert werden und zu Schwangerschaftsverhütung und -planung beraten werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Tillomed müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIU/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 der Patientin besprochen werden. Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt sofort benachrichtigen müssen, falls sie schwanger geworden sind.

Mycophenolat ist ein beim Menschen stark wirksames Teratogen, bei dem bei Exposition während der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen besteht.

- Fehlgeburten wurden bei 45 % bis 49 % der schwangeren Frauen berichtet, die Mycophenolat Mofetil ausgesetzt waren, verglichen mit einer berichteten Rate von 12 % bis 33 % bei Patienten mit solider Organtransplantation, die mit anderen Immunsuppressiva als Mycophenolat Mofetil behandelt wurden.
- Nach Berichten in der Literatur traten Missbildungen bei 23 % bis 27 % der Lebendgeburten bei Frauen auf, die Mycophenolat Mofetil während der Schwangerschaft angewendet hatten (verglichen mit 2 % bis 3 % bei Lebendgeburten in der Allgemeinpopulation und ungefähr 4 % bis 5 % bei Lebendgeburten bei Empfängern solider Organtransplantate, die mit anderen Immunsuppressiva als Mycophenolat Mofetil behandelt wurden).

Nach der Markteinführung wurde bei Kindern von mit Mycophenolat Mofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva während der Schwangerschaft behandelten Patienten über angeborene Missbildungen, einschließlich multipler Missbildungen, berichtet. Die folgenden Missbildungen wurden am häufigsten berichtet:

- Missbildungen der Ohren (z. B. anormal geformtes oder fehlendes Außenohr), Artresie des äußeren Gehörgangs (Mittelohr);
- Missbildungen im Gesicht, wie z. B. Lippenspalte, Gaumenspalte, Mikrognathie und Hypertelorismus der Augenhöhlen;
- Anomalien der Augen (z. B. Kolobom);
- Kongenitale Herzerkrankung, wie z. B. Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte;
- Missbildungen der Finger (z. B. Polydaktylie, Syndaktylie);
- Tracheoösophageale Missbildungen (z. B. Ösophagusatresie);
- Missbildungen des Nervensystems, wie z. B. Spina bifida;
- Anomalien der Niere.

Zusätzlich gab es einzelne Berichte über folgende Missbildungen:

- Mikrophthalmie;
- Kongenitale Zyste des Plexus choroideus;
- Agenesie des Septum pellucidum;
- Agenesie des Nervus olfactorius.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass Mycophenolat Mofetil in die Muttermilch von laktierenden Ratten übertritt. Es ist nicht bekannt, ob diese Substanz beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Potenzials schwerwiegender Nebenwirkungen von Mycophenolat Mofetil bei gestillten Säuglingen ist Mycophenolat Mofetil Tillomed bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Männer

Begrenzte klinische Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Mycophenolat Mofetil-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 Auswirkungen auf Spermazellen nicht vollständig ausgeschlossen werden kann.

Deswegen werden folgende Vorsichtsmaßnahmen empfohlen: Sexuell aktive männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung des männlichen Patienten und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Zeugungsfähige männliche Patienten sind von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal über das mögliche Risiko, ein Kind zu zeugen, zu informieren und entsprechend zu beraten.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Mycophenolat Mofetil hat einen mäßigen Einfluss auf die Fähigkeit, Maschinen zu fahren und zu benutzen.

Mycophenolat Mofetil kann Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Zittern oder Hypotonie verursachen. Daher wird den Patienten empfohlen, beim Fahren oder Verwenden von Maschinen Vorsicht walten zu lassen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

## Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schätzungsweise 1557 Patienten erhielten in fünf klinischen Studien Mycophenolat Mofetil zur Vorbeugung einer akuten Organabstoßung. Von diesen wurden 991 in die drei Nierenstudien eingeschlossen, 277 wurden in eine Leberstudie eingeschlossen und 289 wurden in eine Herzstudie eingeschlossen. Azathioprin war der in den Leber- und Herzstudien sowie in zwei der Nierenstudien verwendete Vergleichspräparat, während die andere Nierenstudie placebokontrolliert war. Patienten in allen Studienarmen erhielten auch Cyclosporin und Kortikosteroide. Die Arten von Nebenwirkungen, über die nach der Vermarktung von Mycophenolat Mofetil berichtet wurde, ähneln denen, die in kontrollierten Studien zu Nieren-, Herz- und Lebertransplantationen beobachtet wurden.

Durchfall, Leukopenie, Sepsis und Erbrechen gehörten zu den häufigsten und / oder schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die mit der Verabreichung von Mycophenolat Mofetil in Kombination mit Cyclosporin und Kortikosteroiden verbunden waren. Es gibt auch Hinweise auf eine höhere Häufigkeit bestimmter Arten von Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (ADRs) aus klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) zusammen mit ihren Häufigkeiten aufgeführt. Die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede unerwünschte Arzneimittelwirkung basiert auf der folgenden Konvention: sehr häufig ( $\geq 1 / 10$ ), häufig ( $\geq 1 / 100$  bis  $< 1 / 10$ ), selten ( $\geq 1 / 1.000$  bis  $< 1 / 100$ ), selten ( $\geq 1 / 10.000$  bis  $< 1 / 1000$ ) und sehr selten ( $< 1 / 10.000$ ). Aufgrund der großen Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter UAW in den verschiedenen Transplantationsindikationen wird die Häufigkeit für Nieren-, Leber- und Herztransplantationspatienten getrennt angegeben.

**Tabelle 1: Zusammenfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil behandelt wurden, berichtet aus klinischen Studien und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen**

| <b>Unerwünschte Arzneimittelwirkung (MedDRA)</b>                                                    | <b>Nierentransplantation<br/>n = 991</b> | <b>Lebertransplantation<br/>n = 277</b> | <b>Herztransplantation<br/>n = 289</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>System Orgelklasse</b>                                                                           |                                          |                                         |                                        |
|                                                                                                     | Frequenz                                 | Frequenz                                | Frequenz                               |
| <b>Infektionen und Befall</b>                                                                       |                                          |                                         |                                        |
| Bakterielle Infektionen                                                                             | Sehr häufig                              | Sehr häufig                             | Sehr häufig                            |
| Pilzinfektionen                                                                                     | Häufig                                   | Sehr häufig                             | Sehr häufig                            |
| Protozoeninfektionen                                                                                | Selten                                   | Selten                                  | Selten                                 |
| Virusinfektionen                                                                                    | Sehr häufig                              | Sehr häufig                             | Sehr häufig                            |
| <b>Neoplasmen gutartig, bösartig und nicht näher bezeichnet (einschließlich Zysten und Polypen)</b> |                                          |                                         |                                        |
| Gutartige Neubildung der Haut                                                                       | Häufig                                   | Häufig                                  | Häufig                                 |

|                                              |             |             |             |
|----------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Lymphom                                      | Selten      | Selten      | Selten      |
| Lymphoproliferative Störung                  | Selten      | Selten      | Selten      |
| Neoplasma                                    | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Hautkrebs                                    | Häufig      | Selten      | Häufig      |
| <b>Störungen des Blut- und Lymphsystems</b>  |             |             |             |
| Anämie                                       | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Aplasia reine rote Blutkörperchen            | Selten      | Selten      | Selten      |
| Knochenmarkversagen                          | Selten      | Selten      | Selten      |
| Ekchymose                                    | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Leukozytose                                  | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Leukopenie                                   | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Panzytopenie                                 | Häufig      | Häufig      | Selten      |
| Pseudolymphom                                | Selten      | Selten      | Häufig      |
| Thrombozytopenie                             | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b> |             |             |             |
| Azidose                                      | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Hypercholesterinämie                         | Sehr häufig | Häufig      | Sehr häufig |
| Hyperglykämie                                | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hyperkaliämie                                | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hyperlipidämie                               | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Hypokalzämie                                 | Häufig      | Sehr häufig | Häufig      |
| Hypokaliämie                                 | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hypomagnesiämie                              | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hypophosphatämie                             | Sehr häufig | Sehr häufig | Häufig      |
| Hyperurikämie                                | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Gicht                                        | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Gewichtsabnahme                              | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| <b>Psychische Störungen</b>                  |             |             |             |
| Verwirrheitszustand                          | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Depression                                   | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Schlaflosigkeit                              | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Agitation                                    | Selten      | Häufig      | Sehr häufig |
| Angst                                        | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Anormales Denken                             | Selten      | Häufig      | Häufig      |
| <b>Störungen des Nervensystems</b>           |             |             |             |
| Schwindel                                    | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Kopfschmerzen                                | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hypertonie                                   | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Parästhesie                                  | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Schläfrigkeit                                | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Tremor                                       | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Konvulsion                                   | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Dysgeusie                                    | Selten      | Selten      | Häufig      |
| <b>Herzerkrankungen</b>                      |             |             |             |

|                                                                       |             |             |             |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Tachykardie                                                           | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                              |             |             |             |
| Hypertonie                                                            | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hypotonie                                                             | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Lymphozele                                                            | Selten      | Selten      | Selten      |
| Venöse Thrombose                                                      | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Vasodilatation                                                        | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b> |             |             |             |
| Bronchiektasie                                                        | Selten      | Selten      | Selten      |
| Husten                                                                | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Dyspnoe                                                               | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Interstitielle Lungenerkrankung                                       | Selten      | Sehr selten | Sehr selten |
| Pleuraerguss                                                          | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Lungenfibrose                                                         | Sehr selten | Selten      | Selten      |
| <b>Gastrointestinale Störungen</b>                                    |             |             |             |
| Blähungen                                                             | Häufig      | Sehr häufig | Häufig      |
| Bauchschmerzen                                                        | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Colitis                                                               | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Verstopfung                                                           | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Verminderter Appetit                                                  | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Durchfall                                                             | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Dyspepsie                                                             | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Ösophagitis                                                           | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Aufstoßen                                                             | Selten      | Selten      | Selten      |
| Blähung                                                               | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Gastritis                                                             | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Magen-Darm-Blutung                                                    | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Magen-Darm-Geschwür                                                   | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Zahnfleischhyperplasie                                                | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Ileus                                                                 | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Geschwüre im Mund                                                     | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Übelkeit                                                              | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Pankreatitis                                                          | Selten      | Häufig      | Selten      |
| Stomatitis                                                            | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Erbrechen                                                             | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| <b>Störungen des Immunsystems</b>                                     |             |             |             |
| Überempfindlichkeit                                                   | Selten      | Häufig      | Häufig      |
| Hypogammaglobulinämie                                                 | Selten      | Sehr selten | Sehr selten |
| <b>Hepatobiliäre Störungen</b>                                        |             |             |             |
| Die alkalische Phosphatase im Blut nahm zu                            | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Die Blutlaktatdehydrogenase nahm zu                                   | Häufig      | Selten      | Sehr häufig |

|                                                                  |             |             |             |
|------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Leberenzym erhöht                                                | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hepatitis                                                        | Häufig      | Sehr häufig | Selten      |
| Hyperbilirubinämie                                               | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Gelbsucht                                                        | Selten      | Häufig      | Häufig      |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>            |             |             |             |
| Akne                                                             | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Alopezie                                                         | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Ausschlag                                                        | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hauthypertrophie                                                 | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| <b>Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes</b>  |             |             |             |
| Arthralgie                                                       | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Muskelschwäche                                                   | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| <b>Nieren- und Harnwegserkrankungen</b>                          |             |             |             |
| Blutkreatinin erhöht                                             | Häufig      | Häufig      | Sehr häufig |
| Blutharnstoff erhöht                                             | Selten      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hämaturie                                                        | Sehr häufig | Häufig      | Häufig      |
| Nierenfunktionsstörung                                           | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| <b>Allgemeine Störungen und Bedingungen am Verabreichungsort</b> |             |             |             |
| Asthenie                                                         | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Schüttelfrost                                                    | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Ödem                                                             | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Hernie                                                           | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Unwohlsein                                                       | Häufig      | Häufig      | Häufig      |
| Schmerzen                                                        | Häufig      | Sehr häufig | Sehr häufig |
| Pyrexie                                                          | Sehr häufig | Sehr häufig | Sehr häufig |

Hinweis: 991 (2 g / 3 g Mycophenolat Mofetil täglich), 289 (3 g Mycophenolat Mofetil täglich) und 277 (2 g IV/ 3 g orales Mycophenolat Mofetil täglich) Patienten wurden in Phase-III-Studien zur Verhinderung einer Abstoßung in der Niere behandelt, Herz- und Lebertransplantation.

### *Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*

#### **Bösartige Erkrankungen**

Patienten, die immunsuppressive Therapien mit Kombinationen von Arzneimitteln, einschließlich Mycophenolat Mofetil, erhalten, haben ein erhöhtes Risiko, Lymphome und andere bösartige Erkrankungen, insbesondere der Haut, zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.4). Drei-Jahres-Sicherheitsdaten bei Nieren- und Herztransplantationspatienten zeigten keine unerwarteten Veränderungen der Malignitätsinzidenz im Vergleich zu den 1-Jahres-Daten. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, jedoch weniger als 3 Jahre lang beobachtet.

#### *Infektionen*

Alle mit Immunsuppressiva behandelten Patienten haben ein erhöhtes Risiko für bakterielle, virale und pilzliche Infektionen (von denen einige zu einem tödlichen Ausgang führen können), einschließlich solcher, die durch opportunistische Wirkstoffe und latente virale Reaktivierung verursacht werden. Das Risiko steigt mit der gesamten immunsuppressiven

Belastung (siehe Abschnitt 4.4). Die schwerwiegendsten Infektionen waren Sepsis, Peritonitis, Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische mykobakterielle Infektionen. Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die Mycophenolat Mofetil (2 g oder 3 g täglich) mit anderen Immunsuppressiva in kontrollierten klinischen Studien bei Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten erhielten, die mindestens 1 Jahr lang beobachtet wurden, waren *Candida mucocutaneous*, CMV- Virämie/ - Syndrom und Herpes simplex . Der Anteil der Patienten mit CMV- Virämie/ Syndrom betrug 13,5%. Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Mycophenolat Mofetil, behandelt wurden, wurden Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie sowie Fälle von JC-Virus-assoziiierter progressiver Multifokalität (PML) berichtet.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Zytopenien, einschließlich Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie, sind bekannte Risiken im Zusammenhang mit Mycophenolat Mofetil und können zum Auftreten von Infektionen und Blutungen führen oder dazu beitragen (siehe Abschnitt 4.4). Agranulozytose und Neutropenie wurden berichtet; Daher wird eine regelmäßige Überwachung von Patienten empfohlen, die Mycophenolat Mofetil einnehmen (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über aplastische Anämie und Knochenmarkversagen bei Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil behandelt wurden, von denen einige tödlich waren.

Bei Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil behandelt wurden, wurden Fälle von reiner Aplasie der roten Blutkörperchen (PRCA) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Einzelfälle abnormaler Morphologie neutrophiler Granulozyten, einschließlich die erworbene Pelger-Huët-Anomalie, wurden bei Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil behandelt wurden, beobachtet. Diese Veränderungen sind nicht mit einer eingeschränkten Funktion der neutrophilen Granulozyten verbunden. Diese Veränderungen können bei Blutuntersuchungen eine „Linksverschiebung“ in der Reifung der neutrophilen Granulozyten vermuten lassen, die bei immunsupprimierten Patienten, wie etwa Patienten, die Mycophenolat Mofetil erhalten, versehentlich als Infektion interpretiert werden kann.

#### *Gastrointestinale Störungen*

Die schwerwiegendsten gastrointestinalen Störungen waren Ulzerationen und Blutungen, die als Risiken im Zusammenhang mit Mycophenolat Mofetil bekannt sind. Mund-, Speiseröhren-, Magen-, Zwölffingerdarm- und Darmgeschwüre, die häufig durch Blutungen kompliziert sind, sowie Hämatemesis, Melena und hämorrhagische Formen von Gastritis und Kolitis wurden häufig während der zentralen klinischen Studien berichtet. Die häufigsten gastrointestinalen Störungen waren jedoch Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Die endoskopische Untersuchung von Patienten mit Mycophenolat Mofetil-bedingtem Durchfall ergab vereinzelte Fälle von Darmzottenatrophie (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Überempfindlichkeit*

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen, gemeldet.

#### *Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen*

Bei Patienten, die Mycophenolat Mofetil angewendet haben, wurden Fälle von Fehlgeburt berichtet, die hauptsächlich im ersten Trimenon auftraten, siehe Abschnitt 4.6.

#### *Kongenitale Erkrankungen*

Nach der Markteinführung wurden bei Kindern von mit Mycophenolat Mofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelten Patienten kongenitale Missbildungen beobachtet, siehe Abschnitt 4.6.

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von Mycophenolat Mofetil mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Bei Kindern und Erwachsenen ist auch über Bronchiektasen berichtet worden.

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Bei Patienten, die Mycophenolat Mofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist über Hypogammaglobulinämie berichtet worden

#### *Allgemeine Störungen und Bedingungen am Verabreichungsort*

Ödeme, einschließlich peripherer Ödeme, Gesichtsoedeme und Skrotalödeme, wurden während der Zulassungsstudien sehr häufig berichtet.

Auch über muskuloskelettale Schmerzen wie Myalgie sowie Nacken- und Rückenschmerzen wurde sehr häufig berichtet.

#### *Spezielle Populationen*

##### *Pädiatrische Bevölkerung*

Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen in einer klinischen Studie, in der 92 pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren rekrutiert wurden, denen zweimal täglich 600 mg / m<sup>2</sup> Mycophenolat Mofetil oral verabreicht wurden, waren im Allgemeinen ähnlich wie bei erwachsenen Patienten, denen zweimal 1 g Mycophenolat Mofetil zweimal verabreicht wurde Täglich. Die folgenden behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse waren jedoch in der pädiatrischen Bevölkerung, insbesondere bei Kindern unter 6 Jahren, im Vergleich zu Erwachsenen häufiger: Durchfall, Sepsis, Leukopenie, Anämie und Infektion.

##### *Alten*

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) haben im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Immunsuppression. Ältere Patienten, die Mycophenolat Mofetil als Teil eines kombinierten immunsuppressiven Regimes erhalten, haben im Vergleich zu jüngeren Personen möglicherweise ein erhöhtes Risiko für bestimmte Infektionen (einschließlich einer invasiven Erkrankung des

Cytomegalievirus-Gewebes) und möglicherweise für gastrointestinale Blutungen und Lungenödeme.

#### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Berichte zu Überdosierungen von Mycophenolat Mofetil gingen während klinischer Studien und nach der Markteinführung ein. In vielen dieser Fälle wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet. In den Fällen von Überdosierung, in denen unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, fallen die Ereignisse in das bekannte Sicherheitsprofil des Arzneimittels.

Es ist zu erwarten, dass eine Überdosis Mycophenolat Mofetil möglicherweise zu einer übermäßigen Unterdrückung des Immunsystems führt und die Infektionsanfälligkeit und die Suppression des Knochenmarks erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, muss die Verabreichung von Mycophenolat Mofetil Tillomed unterbrochen oder die Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist nicht zu erwarten, dass durch Hämodialyse klinisch signifikante Mengen MPA oder MPAG eliminiert werden können. Gallensäurebindende Substanzen wie Colestyramin können MPA durch eine Verminderung der Wiederaufnahme des Arzneimittels in den enterohepatischen Kreislauf eliminieren (siehe Abschnitt 5.2).

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA06

#### Wirkmechanismus

Mycophenolat Mofetil ist der 2-Morpholinoethylester von MPA. MPA ist ein hoch wirksamer, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den *De-novo*-Weg der Guanotin-Nucleotidsynthese, ohne in die DNA eingebaut zu werden. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die *De-novo*-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Mycophenolat Mofetil schnell und zu einem großen Teil resorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte, korreliert die immunsuppressive Wirkung von Mycophenolat Mofetil mit der MPA-Konzentration. Die mittlere Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mycophenolat Mofetil, basierend auf der AUC von MPA, beträgt 94 % im Vergleich zu i.v. verabreichtem Mycophenolat Mofetil. Der Resorptionsgrad (MPA-AUC) von Mycophenolat Mofetil wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, wenn das Präparat in Dosen von zweimal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die  $C_{\max}$  von MPA in Gegenwart von Nahrung um 40 % ab. Mycophenolat Mofetil ist nach oraler Anwendung im Plasma systemisch nicht messbar.

### Verteilung

Aufgrund der enterohepatischen Rezirkulation beobachtet man im Allgemeinen 6 - 12 Stunden nach der Verabreichung einen sekundären Anstieg der Plasmakonzentration von MPA. Die AUC von MPA geht um ungefähr 40 % zurück, wenn Mycophenolat Mofetil gleichzeitig mit Colestyramin (4 g dreimal täglich) verabreicht wird, was auf eine ausgeprägte enterohepatische Rezirkulation hinweist.

In klinisch relevanten Konzentrationen ist MPA zu 97 % an Plasmaalbumin gebunden.

### Biotransformation

MPA wird hauptsächlich durch Glucuronyltransferase (Isoform UGT1A9) in inaktives phenolisches MPA-Glucuronid (MPAG) umgewandelt. *In vivo* wird MPAG über die enterohepatische Rezirkulation wieder in freies MPA umgewandelt. Acylglucuronid (AcMPAG) wird ebenfalls geringfügig gebildet. AcMPAG ist pharmakologisch wirksam und steht im Verdacht, für einige der Nebenwirkungen von Mycophenolat Mofetil verantwortlich zu sein (Diarrhoe, Leukopenie).

### Elimination

Vernachlässigbare Mengen der Substanz werden als MPA (< 1 % der Dosis) mit dem Urin ausgeschieden. Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Mycophenolat Mofetil wurde die verabreichte Dosis vollständig ausgeschieden, wobei 93 % der verabreichten Dosis mit dem Urin und 6 % mit den Fäzes eliminiert wurden. Der größte Teil (etwa 87 %) der verabreichten Dosis wird als MPAG mit dem Urin ausgeschieden.

Bei den üblichen klinischen Konzentrationen werden MPA und MPAG nicht durch Hämodialyse entfernt. Bei hohen MPAG-Plasmakonzentrationen (> 100 µg/ml) werden jedoch geringe Mengen MPAG entfernt. Durch die Beeinflussung des enterohepatischen Umwälzung des Arzneimittels verringern gallensäurebindende Substanzen wie Colestyramin die AUC von MPA (siehe Abschnitt 4.9).

Die Verteilung von MPA ist von verschiedenen Transportern abhängig. Organo-Anion-Transporter-Polypeptide (OATP) und das *Multidrug Resistance Associated Protein 2* (MRP2) sind an der MPA-Verteilung beteiligt. OATP-Isoformen, MRP2 und *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) sind Transporter, die mit der Gallenausscheidung der Glucuronide in Verbindung gebracht werden. Das *Multidrug Resistance Protein 1* (MDR1) kann auch MPA transportieren, aber dessen Einfluss scheint auf den Resorptionsprozess beschränkt zu sein. In der Niere interagieren MPA und dessen Metabolite wirksam mit den Organo-Anion-Transportern der Niere.

In der frühen Posttransplantationsphase (< 40 Tage nach Transplantation) lag die mittlere MPA-AUC der Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten um ungefähr 30 % und die  $C_{\max}$  um ungefähr 40 % unter den entsprechenden Werten der späten Posttransplantationsphase (3 - 6 Monate nach Transplantation).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma bei Probanden mit schwerer chronischer eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) um 28-75 % höher als die mittleren AUC gesunder Probanden oder von Probanden mit eingeschränkter Nierenfunktion geringerer Schweregrade. Die mittlere AUC von MPAG war nach Einzeldosen bei Probanden mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion 3- bis 6-mal größer als bei solchen mit leichter eingeschränkter Nierenfunktion oder gesunden Probanden, was mit der bekannten renalen Elimination von MPAG in Einklang steht. Die Verabreichung von Mycophenolat Mofetil in Mehrfachdosen an Patienten mit schweren chronischen eingeschränkten Nierenfunktion ist nicht untersucht worden. Zu Herz- oder Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Daten vor.

##### *Verzögerte renale Transplantatfunktion*

Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion nach der Verpflanzung war die mittlere AUC<sub>0-12 h</sub> von MPA vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche AUC<sub>0-12 h</sub> von MPAG im Plasma war 2- bis 3-mal höher als bei Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion kann ein vorübergehender Anstieg des freien MPA und der MPA-Plasmakonzentration auftreten. Eine Dosisanpassung von Mycophenolat Mofetil Tillomed scheint nicht erforderlich zu sein.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Freiwilligen mit Alkoholzirrhose waren die Glucuronidierungsprozesse von MPA in der Leber durch die Erkrankung des Leberparenchyms relativ wenig beeinträchtigt. Die Auswirkungen der Lebererkrankung auf diesen Prozess hängen wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab. Lebererkrankungen mit überwiegender Schädigung der Galle, wie zum Beispiel die primäre biliäre Zirrhose, können sich jedoch anders auswirken.

### *Kinder und Jugendliche*

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten (im Alter von 2 bis 18 Jahren), denen oral zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup> Mycophenolat Mofetil verabreicht wurde, wurden die pharmakokinetischen Parameter ausgewertet. Mit dieser Dosis wurden ähnliche MPA-AUC-Werte erreicht wie bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Mycophenolat Mofetil in einer Dosis von zweimal täglich 1 g in der frühen und späten Posttransplantationsphase erhielten. Die MPA-AUC-Werte waren in der frühen und späten Posttransplantationsphase in allen Altersgruppen ähnlich.

### Ältere Patienten:

Es wurde festgestellt, dass die Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil und seinen Metaboliten bei älteren Menschen ( $\geq 65$  Jahre) im Vergleich zu jüngeren Transplantationspatienten nicht verändert ist.

### *Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen*

Eine Studie, in der gleichzeitig Mycophenolat Mofetil (zweimal täglich 1 g) und kombinierte orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 mg bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 mg bis 0,15 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 mg bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von Mycophenolat Mofetil auf die ovulationshemmende Wirkung der oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von LH, FSH und Progesteron wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Anwendung von Mycophenolat Mofetil Tillomed nicht beeinflusst (siehe auch Abschnitt 4.5).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In experimentellen Modellen war Mycophenolat Mofetil nicht tumorerzeugend. Die höchste Dosis, die in den Tierstudien zur Kanzerogenität geprüft wurde, ergab ungefähr die 2- bis 3-fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder C<sub>max</sub>) dessen, was bei Nierentransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag bzw. die 1,3- bis 2-fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder C<sub>max</sub>) dessen, was bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag gefunden wurde.

Zwei Genotoxizitätsassays (der *In-vitro*-Maus-Lymphom-Test und der *In-vivo*-Maus-Knochenmark-Mikronucleustest) deuteten darauf hin, dass Mycophenolat Mofetil ein Potenzial aufweist, chromosomale Aberrationen zu bewirken. Diese Auswirkungen können mit dem pharmakodynamischen Wirkmechanismus in Verbindung gebracht werden, d. h. mit der Inhibierung der Nucleotidsynthese in sensitiven Zellen. Andere *In-vitro*-Untersuchungen zur Detektion von Genmutationen ergaben keinen Hinweis auf Genotoxizität.

Mycophenolat Mofetil beeinflusste in oralen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag die Fertilität männlicher Ratten nicht. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosis entspricht der 2- bis

3-fachen klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten bzw. der 1,3- bis 2-fachen klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten. In einer Studie über die weibliche Fertilität und Fortpflanzung bei Ratten traten nach Verabreichung oraler Dosen von 4,5 mg/kg/Tag in der ersten Generation Missbildungen (einschließlich Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus) auf, ohne dass beim Muttertier toxische Symptome beobachtet wurden. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosis entsprach ungefähr der 0,5-fachen klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und ungefähr der 0,3-fachen klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten. Bei den behandelten Weibchen sowie bei den Nachkommen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder Fortpflanzungsparameter festgestellt.

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit 6 mg/kg/Tag bei Ratten bzw. 90 mg/kg/Tag bei Kaninchen zu einer fetalen Resorption und zu Missbildungen (einschließlich Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus [bei Ratten] bzw. kardiovaskulären und renalen Anomalien, wie z. B. Ektopie des Herzens und der Nieren, Hernia diaphragmatica und Hernia umbilicalis [bei Kaninchen]), ohne dass beim Muttertier toxische Symptome auftraten. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosen entspricht ungefähr der 0,5-fachen klinischen Exposition oder darunter bei der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und ungefähr der 0,3-fachen klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten (siehe Abschnitt 4.6).

Das blutbildende System und das Lymphsystem waren die primären Organe, die in den toxikologischen Studien mit Mycophenolat Mofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Auswirkungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten entsprach oder niedriger war. Gastrointestinale Auswirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosis entsprach bzw. niedriger war. Gastrointestinale und renale Auswirkungen in Verbindung mit Dehydratation wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (die systemische Verfügbarkeit entsprach der der klinischen Exposition bzw. war größer). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolat Mofetil scheint mit den unerwünschten Ereignissen übereinzustimmen, die bei klinischen Studien beim Menschen beobachtet wurden. Dadurch liegen nun für die Patientenpopulation maßgebliche Daten zur Sicherheit vor (siehe Abschnitt 4.8).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke  
Croscarmellose-Natrium  
Povidon (K 90)  
Magnesiumstearat

#### Kapselhülle

Gelatine  
Indigocarmin (E 132)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)

#### Drucktinte

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Mycophenolat Mofetil Tillomed 250 mg Kapseln sind erhältlich in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen aus weißem undurchsichtigen PVC/Aluminiumfolie mit 100  $\times$  1 oder 300  $\times$  1 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Tillomed Pharma GmbH  
Mittelstr. 5 / 5A  
12529 Schönefeld  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

2200658.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

25. Januar 2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

11/2020

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig