

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycophenolatmofetil Tillomed 500 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 mg Mycophenolatmofetil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Violettfarbene, kapselförmige Filmtabletten, unbedruckt auf beiden Seiten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Mycophenolatmofetil ist in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation angezeigt.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Mycophenolatmofetil muss von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

##### Dosierung

##### *Anwendung bei Nierentransplantation*

Erwachsene

Eine Therapie mit Mycophenolatmofetil sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden. 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 Mycophenolatmofetil beträgt 600 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g). Dieses Arzneimittel sollte nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m<sup>2</sup> in einer Dosis von zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g) verordnet werden. Da im Vergleich zu Erwachsenen in dieser Altersgruppe (siehe Abschnitt 4.8) einige der Nebenwirkungen häufiger auftreten, kann eine vorübergehende Herabsetzung der Dosis oder ein Abbruch der Behandlung notwendig sein; hierbei müssen relevante klinische Faktoren wie die Stärke der Reaktion berücksichtigt werden.

### Kinder < 2 Jahre

Für Kinder unter 2 Jahren liegen begrenzte Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vor. Sie reichen nicht aus, um Dosierungsvorschläge zu machen, und daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### *Anwendung bei Herztransplantation*

#### Erwachsene

Eine Therapie mit Mycophenolatmofetil sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation eingeleitet werden. 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

Mycophenolatmofetil sollte nach einer Lebertransplantation für die ersten 4 Tage i.v. verabreicht werden, dann, sobald eine solche vertragen wird, soll die orale Gabe von Mycophenolatmofetil begonnen werden. Bei Lebertransplantationspatienten beträgt die empfohlene orale Dosis zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

#### Kinder und Jugendliche

Zu pädiatrischen Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

### Anwendung bei besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zweimal täglich zu vermeiden. Diese Patienten sollen zudem sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Zu Herz- oder Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

#### *Schwere Leberinsuffizienz*

Bei nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Zu herztransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden liegen keine Daten vor.

#### *Behandlung während einer Abstoßungsreaktion*

Mycophenolsäure (MPA) ist der aktive Metabolit von Mycophenolatmofetil. Eine renale Transplantatabstoßung führt nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Anwendung von Mycophenolatmofetil ist nicht erforderlich. Es liegt kein Grund für eine Dosisanpassung von Mycophenolatmofetil 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

Zum Einnehmen.

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

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung gezeigt hat, sollten Mycophenolatmofetil Tabletten nicht zerdrückt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Mycophenolatmofetil darf bei Patienten, die überempfindlich gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind, nicht angewendet werden. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Mycophenolatmofetil wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
- Mycophenolatmofetil darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).
- Eine Mycophenolatmofetil Behandlung 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).
- Mycophenolatmofetil darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.6).
- Mycophenolatmofetil darf von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Neoplasien

Patienten, die unter einer Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich Mycophenolatmofetil, 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 der Dauer der Immunsuppression als von der Verwendung eines bestimmten Mittels abzuhängen. Um das Hautkrebsrisiko auf ein Minimum zu reduzieren, wird grundsätzlich geraten, sich nur begrenzt und mit schützender Kleidung dem Sonnen- und UV-Licht auszusetzen und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor zu benutzen.

### Infektionen

Patienten, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Mycophenolatmofetil, 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 Leukoenzephalopathie [PML]) ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung sind bei Virusträgern unter Anwendung von Immunsuppressiva berichtet worden. Diese Infektionen sind häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtexposition verbunden und können zu einer schwerwiegenden oder tödlichen Erkrankung führen, die Ärzte bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen differentialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen.

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

Bei Erwachsenen und Kindern, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, sind Fälle von Bronchiektasie berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolatmofetil auf ein anderes Immunsuppressivum zu einer Verbesserung der Atemwegsbeschwerden. 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, umgehend ärztlich zu untersuchen.

### Blut und Immunsystem

Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens einer Neutropenie zu überwachen, die auf Mycophenolatmofetil selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die mit

Mycophenolatmofetil behandelt werden, soll ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Behandlungsjahres erhoben werden. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilen-Zahl  $< 1,3 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ ), könnte es angebracht sein, die Behandlung zu unterbrechen oder abzusetzen.

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

Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt werden, sollen angewiesen werden, sofort über jedes Anzeichen einer Infektion, unerwartete Blutergüsse, Blutungen oder andere Manifestationen einer Knochenmarksinsuffizienz zu berichten.

Die Patienten sollen informiert werden, dass Impfungen während der Behandlung mit Mycophenolatmofetil weniger wirksam sein können und dass die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen vermieden werden soll (siehe Abschnitt 4.5). Eine Grippeimpfung könnte vorteilhaft sein. Der verschreibende Arzt soll sich an die nationalen Richtlinien zur Grippeimpfung halten.

#### Verdauungstrakt

Mycophenolatmofetil ist mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt - einschließlich seltener Fälle von gastrointestinalen Ulcera, Blutungen und Perforationen - in Zusammenhang gebracht worden. Mycophenolatmofetil sollte bei Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

Mycophenolatmofetil ist ein Inhibitor der IMPDH (Inosinmonophosphatdehydrogenase). Aus diesem Grund soll das Präparat bei Patienten mit seltener erblicher Defizienz der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) wie dem Lesch-Nyhan- und dem Kelley-Seegmiller-Syndrom nicht angewandt 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, Mycophenolatmofetil nicht zusammen mit Azathioprin zu geben, da die gleichzeitige Anwendung nicht untersucht worden ist.

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

### Besondere Patientengruppen

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

### Teratogene Wirkungen

Mycophenolat wirkt beim Menschen stark teratogen. Fehlgeburten (Rate 45 % - 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 % –27 %) sind nach MMF-Exposition in der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist Mycophenolatmofetil in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und vor, während und nach Behandlung mit Mycophenolatmofetil die Empfehlungen in Abschnitt 4.6 befolgen (z. B. Verhütungsmethoden, Schwangerschaftstests). Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen, die Mycophenolat anwenden, die Risiken einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und die Notwendigkeit im Fall einer möglichen Schwangerschaft ihren Arzt sofort zu benachrichtigen, verstehen.

### Verhütung (siehe Abschnitt 4.6)

Belastbare klinische Daten zeigen ein hohes Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen bei Anwendung von Mycophenolatmofetil während der Schwangerschaft, sodass eine Schwangerschaft während der Behandlung unbedingt zu vermeiden ist. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie noch für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) gleichzeitig anwenden; es sei denn, Abstinenz wird als Kontrazeptionsmethode gewählt (siehe Abschnitt 4.5). Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden, um das Risiko für ein Versagen der Verhütung und eine ungewollte Schwangerschaft zu minimieren.

Empfehlungen zur Verhütung für Männer, siehe Abschnitt 4.6.

### Schulungsmaterialien

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 Verhütung vor Beginn der Therapie und Anweisungen über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests geben. Der Arzt soll Frauen im gebärfähigen Alter und, soweit erforderlich, den

männlichen Patienten vollumfängliche Patienteninformationen über das teratogene Risiko und die Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen geben.

#### Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Patienten dürfen während und für mindestens 6 Wochen nach Abbruch einer Behandlung mit Mycophenolat kein Blut spenden. Männer dürfen während und für 90 Tage nach Abbruch 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 Mycophenolatmofetil 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 und von Aciclovir bei Niereninsuffizienz erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil 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 (PPIs)

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

#### 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 Mycophenolatmofetil zu verringern, Vorsicht geboten.

#### Colestyramin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 1,5 g Mycophenolatmofetil an gesunde Probanden, die vier 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 Mycophenolatmofetil zu reduzieren, ist bei gleichzeitiger Anwendung Vorsicht geboten.

#### Ciclosporin A

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

Im Gegensatz dazu ist ein Anstieg der AUC von MPA um ca. 30 % zu erwarten, wenn die Begleitbehandlung mit CsA abgebrochen wird. CsA beeinflusst den enterohepatischen Kreislauf von MPA, was bei Nierentransplantationspatienten, die mit Mycophenolatmofetil und CsA behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Sirolimus oder Belatacept und vergleichbare Dosen von Mycophenolatmofetil erhielten, zu einem Abfall 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 Mycophenolatmofetil 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-Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungsraten, Transplantatverlusten oder Nebenwirkungsprofilen zwischen Mycophenolatmofetil Patienten mit und ohne gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan wurden keine klinischen Konsequenzen der pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln beobachtet.

### Ganciclovir

Basierend auf den Resultaten einer Einzeldosisstudie mit der empfohlenen Dosis von oral verabreichtem Mycophenolatmofetil und intravenös verabreichtem Ganciclovir sowie den bekannten Effekten einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil (siehe Abschnitt 4.2) und Ganciclovir wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung dieser Wirkstoffe (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 Mycophenolatmofetil nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen Mycophenolatmofetil und Ganciclovir oder dessen Prodrugs, z. B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

### Orale Kontrazeptiva

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

### Rifampicin

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

### Sevelamer

Ein Abfall der  $C_{\max}$  und der  $AUC_{0-12\text{ h}}$  von MPA um 30 % bzw. 25 % wurde beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde, dies hatte jedoch keine klinischen Konsequenzen (d. h. Transplantatabstoßungsreaktion). Es ist dennoch empfehlenswert, Mycophenolatmofetil mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach der Einnahme von Sevelamer zu verabreichen, um die Auswirkungen auf die Resorption von MPA so gering wie möglich zu halten. Zur Kombination von Mycophenolatmofetil mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

## Tacrolimus

Bei Lebertransplantationspatienten, die von Anfang an Mycophenolatmofetil und Tacrolimus erhielten, wurden die AUC und die  $C_{\max}$  von MPA, dem aktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil, durch gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus nicht signifikant beeinflusst. Im Gegensatz dazu kam es bei wiederholter Gabe von Mycophenolatmofetil (1,5 g zweimal täglich) an Lebertransplantationspatienten, die gleichzeitig mit Tacrolimus behandelt wurden, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC um ca. 20 %. Bei Nierentransplantationspatienten scheint Mycophenolatmofetil 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

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

### Schwangerschaft

Mycophenolatmofetil ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn es keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung gibt. Eine Behandlung darf ohne Vorlage eines negativen Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen.

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

Vor Beginn einer Mycophenolatmofetil Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serumoder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition des Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, 8 – 10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8 – 10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8 – 10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests sollen mit den Patientinnen besprochen werden. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt sofort benachrichtigen müssen, falls sie schwanger geworden sind.

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

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

Nach der Markteinführung wurde bei Kindern von mit Mycophenolatmofetil 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), Atresie des äußeren Gehörgangs (Mittelohr);
- Missbildungen im Gesicht, wie z. B. Lippenspalte, Gaumenspalte, Mikrognathie und Hypertelorismus der Augenhöhlen;
- Anomalien der Augen (z. B. Kolobom);
- Kongenitale Herzerkrankungen, wie z. B. atriale und ventrikuläre Septumdefekte;
- Missbildungen der Finger (z. B. Polydaktylie, Syndaktylie);
- Tracheoösophageale Missbildungen (z. B. ösophageale Atresie);
- Missbildungen des Nervensystems, wie z. B. Spina bifida;
- Anomalien der Niere.

Zusätzlich gab es einzelne Berichte über folgende Missbildungen:

- Mikrophthalmie;
- Kongenitale Plexus choroideus-Zysten;
- Agenesie des Septum pellucidum;
- Agenesie des olfaktorischen Nervs.

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 Mycophenolatmofetil-Exposition des Vaters besteht.

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

Deswegen werden folgende Vorsichtsmaßnahmen empfohlen: Sexuell aktive männliche Patienten oder ihre Partnerinnen sollen während der Behandlung des Patienten und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Fortpflanzungsfähige männliche Patienten sollen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal über die möglichen Risiken ein Kind zu zeugen informiert und entsprechend beraten werden.

### Stillzeit

Es hat sich gezeigt, dass Mycophenolatmofetil in die Muttermilch von laktierenden Ratten übertritt. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen von Mycophenolatmofetil beim gestillten Kind, ist Mycophenolatmofetil bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

## **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<br/>(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                                                                                 | Selten                                   | Selten                                  | Selten                                 |

|                                              |             |             |             |
|----------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Störung                                      |             |             |             |
| 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 |
| <i>De-novo</i> -Purinsynthese-Inhibitoren-assoziierte akutes Entzündungssyndrom | Selten      | Selten      | Selten      |

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 angioneurotischem Ödem und anaphylaktischer Reaktionen, gemeldet.

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

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil angewendet haben, wurden Fälle von Fehlgeburten berichtet, die hauptsächlich im ersten Trimenon auftraten, siehe Abschnitt 4.6.

### *Kongenitale Erkrankungen*

Nach der Markteinführung wurden bei Kindern von mit Mycophenolatmofetil 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 Mycophenolatmofetil 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 Bronchiektasie berichtet worden.

### *Erkrankungen des Immunsystems*

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist über Hypogammaglobulinämie berichtet worden.

### *Allgemeine Störungen und Bedingungen am Verabreichungsort*

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

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

Das *De-novo*-Purinsynthese-Inhibitoren-assoziierte akute Entzündungssyndrom wurde aus Erfahrungen nach der Markteinführung als eine paradoxe proinflammatorische Reaktion im Zusammenhang mit Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure beschrieben, die durch Fieber, Arthralgie, Arthritis, Muskelschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker charakterisiert ist. Fallberichte aus der Literatur zeigten eine schnelle Besserung nach Absetzen des Arzneimittels.

### *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 über das 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 Mycophenolatmofetil gingen während klinischer Prüfungen und nach der Markteinführung ein. In vielen dieser Fälle wurden keine Nebenwirkungen gemeldet. In den Fällen von Überdosierung, in denen Nebenwirkungen gemeldet wurden, fallen die Ereignisse in das bekannte Sicherheitsprofil des Arzneimittels.

Es ist zu erwarten, dass eine Überdosis Mycophenolatmofetil 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 Mycophenolatmofetil unterbrochen oder die Dosis reduziert 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

Mycophenolatmofetil 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 Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolatmofetil 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 Mycophenolatmofetil mit der MPA-Konzentration. Die mittlere Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mycophenolatmofetil, basierend auf der AUC von MPA, beträgt 94 % im Vergleich zu i.v. verabreichtem Mycophenolatmofetil. Der Resorptionsgrad (MPA-AUC) von Mycophenolatmofetil 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. Mycophenolatmofetil ist nach oraler Verabreichung im Plasma nicht messbar.

### Verteilung

Aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs beobachtet man im Allgemeinen 6-12 Stunden nach der Verabreichung einen sekundären Anstieg der Plasmakonzentration von MPA. Die AUC von MPA geht um ca. 40 % zurück, wenn Mycophenolatmofetil gleichzeitig mit Colestyramin (4 g dreimal täglich) verabreicht wird, was auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf hinweist. In klinisch relevanten Konzentrationen ist Mycophenolsäure 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 den enterohepatischen Kreislauf wieder in freies MPA umgewandelt. Acylglucuronid (AcMPAG) wird ebenfalls geringfügig gebildet. AcMPAG ist pharmakologisch wirksam und steht im Verdacht, für einige der Nebenwirkungen von MMF verantwortlich zu sein (Diarrhö, Leukopenie).

### Elimination

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

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

Die Verteilung von MPA ist von verschiedenen Transportern abhängig. Organo-Anion-Transporter-Polypeptide (OATPs) 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 deren 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 ca. 30 % und die  $C_{\max}$  um ca. 40 % unter den entsprechenden Werten der späten Posttransplantationsphase (3-6 Monate nach Transplantation).

## Besondere Patientengruppen

### *Niereninsuffizienz*

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate  $< 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) um 28 % - 75 % höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Jedoch war die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 3- bis 6-mal größer als bei solchen mit leichter Nierenfunktionsstörung oder gesunden Probanden, was mit der bekannten renalen Elimination von MPAG in Einklang steht. Die Verabreichung von Mycophenolatmofetil in Mehrfachdosen an Patienten mit schweren chronischen Nierenfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden. Für herz- oder lebertransplantierte Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

### *Verzögerte renale Transplantatfunktion*

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

### *Beeinträchtigte Leberfunktion*

Bei Probanden mit Alkoholzirrhose waren die Glucuronidierungsprozesse von MPA in der Leber durch die Erkrankung des Leberparenchyms relativ wenig beeinträchtigt. Der Einfluss der Lebererkrankung auf diesen Prozess hängt wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab. Lebererkrankungen mit vorwiegender 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  $600 \text{ mg/m}^2$  Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, wurden die pharmakokinetischen Parameter ausgewertet. Mit dieser Dosis wurden ähnliche MPA-AUC-Werte erreicht wie bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, welche Mycophenolatmofetil 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 Menschen*

Die Pharmakokinetik Das pharmakokinetische Verhalten von Mycophenolatmofetil und seinen Metaboliten wurde bei älteren Menschen ( $\geq 65$  Jahre) im Vergleich zu jüngeren Transplantationspatienten nicht verändert.

### *Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen*

Eine Studie, in der gleichzeitig Mycophenolatmofetil (zweimal täglich 1 g) und 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 Mycophenolatmofetil auf die ovulationshemmende Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel

von LH, FSH und Progesteron wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Anwendung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In experimentellen Modellen war Mycophenolatmofetil nicht tumorerzeugend. Die höchste Dosis, die in den Tierstudien zur Kanzerogenität geprüft wurde, ergab ungefähr die 2- bis 3-fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder  $C_{\max}$ ) 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  $C_{\max}$ ) dessen, was bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag gefunden wurde.

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

Mycophenolatmofetil beeinflusste in oralen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag die Fertilität männlicher Ratten nicht. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosis entspricht dem 2- bis 3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten bzw. der 1,3- bis 2-fachen 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 dem 0,5-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und ungefähr dem 0,3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten. Bei den behandelten Weibchen sowie bei den Nachkommen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und die 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 fetaler 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 dem 0,5-Fachen oder weniger der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und ungefähr dem 0,3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten (siehe Abschnitt 4.6).

Das blutbildende System und das Lymphsystem waren die Organe, die in den toxikologischen Studien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Erscheinungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten entsprach oder niedriger war. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die der empfohlenen klinischen Dosis entsprach bzw. niedriger war. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen in Verbindung mit Dehydratation wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (die systemische Verfügbarkeit entsprach der nach Gabe der klinischen Dosis bzw. war

größer). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den Nebenwirkungen übereinzustimmen, die bei klinischen Studien beim Menschen beobachtet wurden. Dadurch liegen nun für die Patienten maßgebliche Ergebnisse zur Sicherheit vor (siehe Abschnitt 4.8).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### ***Tablettenkern***

Mikrokristalline Cellulose

Povidon

Croscarmellose-Natrium

Talkum

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### ***Tabletteüberzug***

Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Macrogol 400

Eisen(III)-oxid (E 172)

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

Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

PVC-Aluminium-Einzeldosis-Blister in Packungsgrößen zu 50, 150 und 250 Filmtabletten.

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**

98213.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

08. August 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

01/2021

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig