

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycophenolat - 1 A Pharma 500 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Mycophenolatmofetil (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Lavendelfarbene, bikonvexe Filmtablette mit zwei glatten Seiten

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Mycophenolat - 1 A Pharma ist in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogenen Nieren-, Herz- oder Lebertransplantationen angezeigt.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Mycophenolat - 1 A Pharma soll von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

#### Dosierung

##### Anwendung bei Nierentransplantation

###### *Erwachsene*

Die orale Therapie mit Mycophenolat - 1 A Pharma sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Nierentransplantationspatienten beträgt 2-mal täglich 1 g (Tagesdosis 2 g).

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

Die empfohlene Dosis von oral verabreichtem Mycophenolatmofetil beträgt 600 mg/m<sup>2</sup> 2-mal täglich (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g). Mycophenolat - 1 A Pharma 500 mg Filmtabletten sollten nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m<sup>2</sup> in einer Dosis von 2-mal täglich 1 g (Tagesdosis 2 g) verordnet werden. Da in dieser Altersgruppe einige Nebenwirkungen im Vergleich zu Erwachsenen häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.8), kann eine vorübergehende Reduktion der Dosis oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Dabei müssen relevante klinische Faktoren einschließlich der Stärke der Reaktion berücksichtigt werden.

###### *Kinder < 2 Jahre*

Für Kinder unter 2 Jahren liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor. Diese reichen nicht aus, um Dosierungsempfehlungen auszusprechen. Daher wird eine Anwendung bei dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

##### Anwendung bei Herztransplantation

###### *Erwachsene*

Die orale Therapie mit Mycophenolatmofetil sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Herztransplantationspatienten beträgt 2-mal täglich 1,5 g (Tagesdosis 3 g).

###### *Kinder und Jugendliche*

Für pädiatrische Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

## Anwendung bei Lebertransplantation

### *Erwachsene*

Während der ersten 4 Tage nach einer Lebertransplantation sollte intravenöses Mycophenolatmofetil verabreicht werden. Anschließend sollte die orale Therapie mit Mycophenolatmofetil eingeleitet werden, sobald eine orale Medikation vertragen wird. Die empfohlene orale Dosis bei Lebertransplantationspatienten beträgt 2-mal täglich 1,5 g (Tagesdosis 3 g).

### *Kinder und Jugendliche*

Für pädiatrische Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

### *Ältere Menschen*

Bei älteren Menschen erweist sich die empfohlene Dosis von 2-mal täglich 1 g für nierentransplantierte Patienten und von 2-mal täglich 1,5 g für Herz- oder Lebertransplantierte als geeignet.

### *Niereninsuffizienz*

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sind außerhalb der unmittelbaren Posttransplantationsphase Dosen von mehr als 1 g 2-mal täglich zu vermeiden. Diese Patienten sollten außerdem 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 Nierenfunktionsstörung 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*

MPA (Mycophenolsäure) ist der aktive Metabolit von Mycophenolatmofetil. Eine Nierentransplantatabstoßung führt nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung mit Mycophenolat - 1 A Pharma ist nicht erforderlich. Für eine Dosisanpassung von Mycophenolat - 1 A Pharma nach Herztransplantatabstoßung besteht ebenfalls kein Grund. Pharmakokinetische Daten bei Lebertransplantatabstoßung liegen nicht vor.

### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Behandlung einer ersten oder refraktären Abstoßungsreaktion bei pädiatrischen Transplantationspatienten 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 die Tabletten von Mycophenolat - 1 A Pharma 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 eine immunsuppressive Therapie mit Kombinationen von Arzneimitteln einschließlich Mycophenolatmofetil erhalten, haben ein erhöhtes Risiko, Lymphome und andere maligne Erkrankungen insbesondere der Haut zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint dabei 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 daher generell dazu geraten, die Sonnen- und UV-Licht-Exposition durch Tragen schützender Kleidung zu begrenzen und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor zu verwenden.

### 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 differenzialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen. Mycophenolsäure hat eine zytostatische Wirkung auf B- und T-Lymphozyten, daher kann COVID-19 mit höheren Schweregraden auftreten, und geeignete klinische Maßnahmen sind in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhalten haben, wurde über Hypogammaglobulinämie in Verbindung mit wiederkehrenden Infektionen berichtet. In einigen Fällen führte der Wechsel auf ein alternatives Immunsuppressivum zur Normalisierung der IgG-Spiegel. Bei Patienten, die unter Mycophenolatmofetil wiederkehrende Infektionen entwickeln, sollten die Immunglobuline im Serum bestimmt werden. In Fällen andauernder, klinisch relevanter Hypogammaglobulinämie sollten geeignete klinische Maßnahmen in Betracht gezogen werden, unter Berücksichtigung der starken zytotoxischen Wirkungen der Mycophenolsäure auf T- und B-Lymphozyten.

Über Fälle von Bronchiektasie wurde bei Erwachsenen und Kindern berichtet, die mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. In einigen Fällen führte der Wechsel auf ein alternatives Immunsuppressivum zur Verbesserung der respiratorischen Symptome. Das Risiko einer Bronchiektasie kann im Zusammenhang mit einer Hypogammaglobulinämie oder einer direkten Wirkung auf die Lunge stehen. In Einzelfällen wurde ebenfalls über interstitielle Lungenerkrankung und Lungenfibrose berichtet, wovon einige mit tödlichem Ausgang waren (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten mit andauernden Lungensymptomen, wie Husten oder Dyspnoe, zu untersuchen.

### Blut und Immunsystem

Patienten, die Mycophenolatmofetil erhalten, sind hinsichtlich einer Neutropenie zu überwachen, die auf Mycophenolatmofetil selbst, Begleitmedikationen, Virusinfektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil einnehmen, soll ein komplettes Blutbild während des 1. Monats der Behandlung wöchentlich, während des 2. und 3. Monats der Behandlung 2-mal pro Monat und dann für den Rest des ersten Behandlungsjahres monatlich erhoben werden. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilenzahl  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), kann es angebracht sein, die Behandlung mit Mycophenolatmofetil zu unterbrechen oder zu beenden.

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 mit Mycophenolatmofetil 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 Knochenmarkinsuffizienz zu berichten.

Die Patienten sollten informiert werden, dass Impfungen während der Behandlung mit Mycophenolatmofetil weniger wirksam sein können, und die Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Grippeimpfung kann sinnvoll sein. Die verordnenden Ärzte sollten die nationalen Richtlinien für die Grippeimpfung heranziehen.

## **Verdauungstrakt**

Mycophenolatmofetil ist mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt - einschließlich seltener Fälle von gastrointestinalen Ulzera, Blutungen und Perforationen - in Zusammenhang gebracht worden. Mycophenolatmofetil sollte bei Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstrakts 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 den enterohepatischen Kreislauf 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) sollten mit Vorsicht angewendet werden, da hierdurch die Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil verringert werden können (siehe auch Abschnitt 4.5). Ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring von MPA kann bei einer Umstellung von Kombinationstherapien angebracht sein (z. B. Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus oder umgekehrt) oder zur Sicherstellung einer adäquaten Immunsuppression bei Patienten mit großem immunologischem Risiko (z. B. Abstoßungsrisiko, Behandlung mit Antibiotika, zusätzliche Gabe oder Absetzen eines wechselwirkenden Arzneimittels).

Es wird empfohlen, Mycophenolatmofetil nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da eine gleichzeitige Behandlung mit diesen Substanzen 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 (Mycophenolatmofetil)-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 der 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) anwenden; es sei denn, Abstinenz wird als Verhütungsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden, um das Risiko für ein Versagen der Verhütung und eine ungewollte Schwangerschaft zu minimieren.

Hinweise 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.

## Mycophenolat - 1 A Pharma enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Aciclovir

Wenn Mycophenolatmofetil und Aciclovir zusammen verabreicht wurden, wurden im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet. Die Veränderungen der Pharmakokinetik von MPAG (dem phenolischen Glucuronid von MPA) waren minimal (MPAG stieg um 8 % an) und werden nicht als klinisch signifikant betrachtet. Da die Plasmakonzentrationen von MPAG und von Aciclovir bei eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil und Aciclovir oder dessen Prodrugs, z. B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es zu weiteren Anstiegen der Konzentrationen beider Substanzen kommen kann.

### Antazida und Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Mycophenolatmofetil mit Antazida, wie z. B. Magnesium- und Aluminiumhydroxid, und Protonenpumpeninhibitoren, 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 Protonenpumpeninhibitoren und Patienten, die mit Mycophenolatmofetil ohne Protonenpumpeninhibitoren 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 Protonenpumpeninhibitoren.

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

Bei Arzneimitteln, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, ist wegen ihres Potenzials, die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil abzuschwächen, Vorsicht geboten.

#### Colestyramin

Nach einer Einzelgabe von 1,5 g Mycophenolatmofetil an gesunde Probanden, die 4 Tage lang mit 3-mal täglich 4 g Colestyramin vorbehandelt worden waren, ging die AUC von MPA um 40 % zurück (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund des Potenzials, die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil zu reduzieren, ist daher bei gleichzeitiger Verabreichung 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 Ciclosporin 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  $\beta$ -Glucuronidase-bildende Bakterien im Darm eliminieren (z. B. Antibiotika aus den Klassen der Aminoglykoside, Cephalosporine, Fluorchinolone und Penicilline), können den enterohepatischen Kreislauf von MPAG/MPA beeinflussen und dadurch die systemische MPA-Exposition verringern. Zu folgenden Antibiotika liegen Informationen vor:

## **Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure**

In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um circa 50 % berichtet. Dieser Effekt tendierte während einer andauernden Antibiotikagabe dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach dem antibiotischen Absetzen wegzufallen. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher sollte normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von Mycophenolatmofetil nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

## **Norfloxacin und Metronidazol**

Bei gesunden Freiwilligen wurde keine signifikante Interaktion beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil zusammen mit Norfloxacin oder Metronidazol zeitlich getrennt verabreicht wurde. Die kombinierte Gabe von Norfloxacin und Metronidazol reduzierte jedoch die MPA-Exposition nach einer Einzeldosis von Mycophenolatmofetil um ca. 30 %.

## **Trimethoprim/Sulfamethoxazol**

Es wurde kein Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von MPA beobachtet.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von MPA beeinflussen, kann zu einer Veränderung der MPA-Exposition führen. Daher sollte die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Mycophenolat - 1 A Pharma mit Vorsicht erfolgen.

### Isavuconazol

Bei gleichzeitiger Gabe 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 Nebenwirkungsprofile 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 Pharmakokinetik von MPA erwartet, demzufolge ist eine Dosisanpassung von Mycophenolatmofetil nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen Mycophenolatmofetil und Ganciclovir oder seine 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 wurden durch die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

## **Rifampicin**

Bei Patienten, die nicht gleichzeitig Ciclosporin einnahmen, führte die gleichzeitige Gabe von Mycophenolatmofetil und Rifampicin zu einer Abnahme der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12\text{ h}}$ ) von 18 - 70 %. Es wird empfohlen, die MPA-

Exposition zu überwachen und die Dosierung von Mycophenolatmofetil entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin aufrecht zu erhalten.

## Sevelamer

Eine Abnahme der  $C_{\max}$  und  $AUC_{(0-12h)}$  von MPA um 30 % bzw. 25 % wurde bei der gleichzeitigen Gabe von Mycophenolatmofetil mit Sevelamer beobachtet, ohne dass klinische Folgen auftraten (z. B. Transplantatabstoßung). Es wird jedoch empfohlen, Mycophenolatmofetil mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach der Einnahme von Sevelamer zu verabreichen, um den Einfluss auf die Resorption von MPA zu minimieren. Daten über Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen nicht 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 2-mal 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.

## Potenzielle Interaktionen

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Probenecid und Mycophenolatmofetil an Affen wurde die AUC von MPAG um das 3-Fache erhöht. Somit können andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen in den Nierentubuli sezerniert werden, mit MPAG in Konkurrenz treten, was zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von MPAG oder des anderen tubulär sezernierten Wirkstoffs führen kann.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Schwangerschaft während der Anwendung von Mycophenolat ist unbedingt zu vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie noch für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolat - 1 A Pharma 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 (siehe Abschnitt 4.3).

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 Serum- oder 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. Lippenpalte, 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

Begrenzte Daten zeigen, dass Mycophenolsäure in die menschliche Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen von Mycophenolsäure beim gestillten Kind, ist Mycophenolat - 1 A Pharma 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 nur 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.

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

Mycophenolatmofetil hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Mycophenolatmofetil kann Somnolenz, Verwirrung, Benommenheit, Tremor oder Hypotonie verursachen. Deswegen werden Patienten darauf hingewiesen, vorsichtig zu sein, wenn sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt erhielten geschätzt 1.557 Patienten in fünf klinischen Studien Mycophenolatmofetil zur Prävention einer akuten Organabstoßung. Davon waren 991 Patienten in den drei Nierenstudien, 277 in eine Leberstudie und 289 in eine Herzstudie eingeschlossen. In der Leber- und Herzstudie und in zwei der Nierenstudien wurde Azathioprin als Vergleichstherapie angewendet. Die dritte Nierenstudie war placebokontrolliert. In allen Studienarmen erhielten die Patienten auch Cyclosporin und Corticosteroide. Die Nebenwirkungen, über die nach der Markteinführung von Mycophenolatmofetil berichtet wurde, gleichen denen, die in den kontrollierten Nieren-, Herz- und Lebertransplantationsstudien beobachtet wurden.

Diarrhö, Leukopenie, Sepsis und Erbrechen zählten zu den häufigsten und/oder schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden in Zusammenhang standen. Zudem ist erwiesen, dass bestimmte Infektionsarten häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse und dazugehörigen Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Aufgrund der beobachteten großen Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Transplantationsindikationen ist die Häufigkeit für Patienten mit Nieren-, Leber- und Herztransplantation separat aufgeführt.

Tabelle 1

| Nebenwirkung (MedDRA)<br>Systemorganklasse                                                     | Nierentransplantation<br>(n = 991) | Lebertransplantation<br>n<br>(n = 277) | Herztransplantation<br>(n = 289) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                | Häufigkeit                         | Häufigkeit                             | Häufigkeit                       |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                 |                                    |                                        |                                  |
| Bakterielle Infektionen                                                                        | Sehr häufig                        | Sehr häufig                            | Sehr häufig                      |
| Pilzinfektionen                                                                                | Häufig                             | Sehr häufig                            | Sehr häufig                      |
| Durch Protozoen verursachte Infektionen                                                        | Gelegentlich                       | Gelegentlich                           | Gelegentlich                     |
| Virale Infektionen                                                                             | Sehr häufig                        | Sehr häufig                            | Sehr häufig                      |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                                    |                                        |                                  |
| Benigne Neoplasie der Haut                                                                     | Häufig                             | Häufig                                 | Häufig                           |
| Lymphom                                                                                        | Gelegentlich                       | Gelegentlich                           | Gelegentlich                     |
| Lymphoproliferative Erkrankung                                                                 | Gelegentlich                       | Gelegentlich                           | Gelegentlich                     |
| Neoplasie                                                                                      | Häufig                             | Häufig                                 | Häufig                           |
| Hautkrebs                                                                                      | Häufig                             | Gelegentlich                           | Häufig                           |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                            |                                    |                                        |                                  |
| Anämie                                                                                         | Sehr häufig                        | Sehr häufig                            | Sehr häufig                      |
| Erythroblastopenie                                                                             | Gelegentlich                       | Gelegentlich                           | Gelegentlich                     |
| Knochenmarkinsuffizienz                                                                        | Gelegentlich                       | Gelegentlich                           | Gelegentlich                     |
| Ekchymose                                                                                      | Häufig                             | Häufig                                 | Sehr häufig                      |
| Leukozytose                                                                                    | Häufig                             | Sehr häufig                            | Sehr häufig                      |
| Leukopenie                                                                                     | Sehr häufig                        | Sehr häufig                            | Sehr häufig                      |
| Panzytopenie                                                                                   | Häufig                             | Häufig                                 | Gelegentlich                     |
| Pseudolymphom                                                                                  | Gelegentlich                       | Gelegentlich                           | Häufig                           |
| Thrombozytopenie                                                                               | Häufig                             | Sehr häufig                            | Sehr häufig                      |

| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      |              |              |              |
|------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 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  |
| Hypokalziämie                                              | 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  |
| Gewichtsverlust                                            | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Psychiatrische Erkrankungen                                |              |              |              |
| Verwirrung                                                 | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Depression                                                 | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Schlaflosigkeit                                            | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Erregung                                                   | Gelegentlich | Häufig       | Sehr häufig  |
| Angst                                                      | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Abnormes Denken                                            | Gelegentlich | Häufig       | Häufig       |
| Erkrankungen des Nervensystems                             |              |              |              |
| Benommenheit                                               | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Kopfschmerzen                                              | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Hypertonie                                                 | Häufig       | Häufig       | Sehr häufig  |
| Parästhesie                                                | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Somnolenz                                                  | Häufig       | Häufig       | Sehr häufig  |
| Tremor                                                     | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Konvulsion                                                 | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Dysgeusie                                                  | Gelegentlich | Gelegentlich | Häufig       |
| Herzerkrankungen                                           |              |              |              |
| Tachykardie                                                | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Gefäßerkrankungen                                          |              |              |              |
| Hypertonie                                                 | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Hypotonie                                                  | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Lymphozele                                                 | Gelegentlich | Gelegentlich | Gelegentlich |
| Venenthrombose                                             | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Vasodilatation                                             | Häufig       | Häufig       | Sehr häufig  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums |              |              |              |
| Bronchiektase                                              | Gelegentlich | Gelegentlich | Gelegentlich |
| Husten                                                     | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Dyspnoe                                                    | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Interstitielle Lungenerkrankung                            | Gelegentlich | Sehr selten  | Sehr selten  |
| Pleuraerguss                                               | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Lungenfibrose                                              | Sehr selten  | Gelegentlich | Gelegentlich |

| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                |              |              |              |
|--------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Aufgeblähter Bauch                                     | Häufig       | Sehr häufig  | Häufig       |
| Bauchschmerzen                                         | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Kolitis                                                | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Verstopfung                                            | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Verminderter Appetit                                   | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Diarrhö                                                | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Dyspepsie                                              | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Ösophagitis                                            | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Aufstoßen                                              | Gelegentlich | Gelegentlich | Häufig       |
| Flatulenz                                              | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Gastritis                                              | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Gastrointestinale Blutung                              | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Gastrointestinales Geschwür                            | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Zahnfleischhyperplasie                                 | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Ileus                                                  | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Geschwürbildung im Mund                                | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Übelkeit                                               | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Pankreatitis                                           | Gelegentlich | Häufig       | Gelegentlich |
| Stomatitis                                             | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Erbrechen                                              | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Erkrankungen des Immunsystems                          |              |              |              |
| Überempfindlichkeit                                    | Gelegentlich | Häufig       | Häufig       |
| Hypogammaglobulinämie                                  | Gelegentlich | Sehr selten  | Sehr selten  |
| Leber- und Gallenerkrankungen                          |              |              |              |
| Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut                 | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Erhöhter Laktat- Dehydrogenase-Wert im Blut            | Häufig       | Gelegentlich | Sehr häufig  |
| Erhöhter Leberenzymwert                                | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Hepatitis                                              | Häufig       | Sehr häufig  | Gelegentlich |
| Hyperbilirubinämie                                     | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Ikterus                                                | Gelegentlich | Häufig       | Häufig       |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes         |              |              |              |
| Akne                                                   | Häufig       | Häufig       | Sehr häufig  |
| Alopezie                                               | Häufig       | Häufig       | Häufig       |
| Exanthem                                               | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Hypertrophie der Haut                                  | Häufig       | Häufig       | Sehr häufig  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen |              |              |              |
| Arthralgie                                             | Häufig       | Häufig       | Sehr häufig  |
| Muskelschwäche                                         | Häufig       | Häufig       | Sehr häufig  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                   |              |              |              |
| Erhöhter Kreatininwert im Blut                         | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Erhöhter Blut-Harnstoff-Wert                           | Gelegentlich | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| Hämaturie                                              | Sehr häufig  | Häufig       | Häufig       |
| Niereninsuffizienz                                     | Häufig       | Sehr häufig  | Sehr häufig  |

| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                                                                                                  |              |              |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 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  |
| Fieber                                                                                                                                                        | Sehr häufig  | Sehr häufig  | Sehr häufig  |
| <i>De-novo-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome)</i> | Gelegentlich | Gelegentlich | Gelegentlich |

Anmerkung: 991 (2 g/3 g Mycophenolatmofetil täglich), 289 (3 g Mycophenolatmofetil täglich) und 277 (2 g i.v./3 g Mycophenolatmofetil oral täglich) Patienten wurden in Phase-III-Studien zur Verhinderung von Abstoßungen nach Nieren-, Herz- bzw. Lebertransplantation behandelt.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Malignome

Patienten, die unter 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 4.4).

Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

### Infektionen

Alle mit Immunsuppressiva behandelten Patienten sind einem erhöhten Risiko für bakterielle, virale und Pilz-Infektionen ausgesetzt (davon können einige einen tödlichen Ausgang haben), einschließlich Infektionen, die durch opportunistische Erreger und latente virale Reaktivierung verursacht werden. Das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch immunsuppressive Medikationen (siehe Abschnitt 4.4). Die schwerwiegendsten Infektionen waren Sepsis, Peritonitis, Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische mykobakterielle Infektion. Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die Mycophenolatmofetil (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, erhielten, waren mukokutane Candidose, CMV-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5 %. Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie mit dem JC-Virus verbundener progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei Patienten berichtet, die mit Immunsuppressiva einschließlich Mycophenolatmofetil, behandelt wurden.

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Zytopenien, einschließlich Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie sind bekannte Risiken, die mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehen und zum Auftreten von Infektionen und Blutungen führen oder dazu beitragen können (siehe Abschnitt 4.4). Agranulozytose und Neutropenie wurden berichtet. Deswegen wird eine regelmäßige Überwachung der mit Mycophenolatmofetil behandelten Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei mit Mycophenolatmofetil behandelten Patienten gab es Berichte von aplastischer Anämie und Knochenmarkinsuffizienz, davon einige mit tödlichem Ausgang.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Die schwerwiegendsten gastrointestinalen Erkrankungen waren Geschwüre und Blutungen. Hierbei handelt es sich um bekannte mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehende Risiken. Geschwüre an Mund, Ösophagus, Duodenum und Darm, die oft mit Blutungen als Komplikation verbunden sind, genauso wie Hämatemese, Melaena und hämorrhagische Formen von Gastritis und Kolitis wurden während der klinischen Zulassungsstudien häufig berichtet. Die häufigsten gastrointestinalen Beschwerden waren jedoch Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Endoskopische Untersuchungen von Patienten mit Diarrhö, die mit der Anwendung von Mycophenolatmofetil in Zusammenhang steht, haben einzelne Fälle von intestinaler villöser Atrophie gezeigt (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 Hypogammaglobulinämie berichtet worden.

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ödeme, einschließlich periphere, Gesichts- und Scrotalödeme wurden während der Zulassungsstudien sehr häufig berichtet. Schmerzen der Skelettmuskulatur, darunter Myalgie und Nacken- und Rückenschmerzen wurden ebenfalls sehr häufig berichtet.

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

## Besondere Patientengruppen

### Kinder und Jugendliche

Die Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen bei 92 in eine klinische Studie eingeschlossenen pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren, denen oral zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup> Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, ähnelten im Allgemeinen denen, die bei erwachsenen Patienten, welche Mycophenolatmofetil in einer Dosis von zweimal täglich 1 g erhielten, beobachtet wurden. Die folgenden therapieabhängigen Nebenwirkungen traten jedoch in einer pädiatrischen Population, und dort vor allem bei Kindern unter 6 Jahren, im Vergleich zu Erwachsenen häufiger auf: Diarrhö, Sepsis, Leukopenie, Anämie und Infektionen

### Ältere Menschen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) können grundsätzlich einem höheren Risiko für Nebenwirkungen aufgrund von Immunsuppression unterliegen. Für ältere Patienten, die Mycophenolatmofetil als Teil einer immunsuppressiven Kombinationstherapie erhalten, kann im Vergleich zu jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für bestimmte Infektionen (einschließlich eines invasiven Gewebefalls durch das Zytomegalie-Virus) und möglicherweise für gastrointestinale Blutungen und Lungenödeme bestehen

## 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: <https://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Berichte von Überdosierungen mit Mycophenolatmofetil stammen aus klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung. In vielen dieser Fälle wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Die aus Berichten einer Überdosierung erfassten Nebenwirkungen bewegen sich innerhalb des bekannten Sicherheitsprofils des Arzneimittels.

Es ist zu erwarten, dass eine Überdosierung von Mycophenolatmofetil zu einer übermäßigen Unterdrückung des Immunsystems und Infektionsanfälligkeit sowie Myelosuppression führen könnte (siehe Abschnitt 4.4). Entwickelt sich eine Neutropenie, muss die Behandlung mit Mycophenolatmofetil unterbrochen oder die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Handhabung

Es ist nicht zu erwarten, dass durch Hämodialyse klinisch signifikante Mengen von MPA oder MPAG entfernt werden. 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 starker, selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphatdehydrogenase und hemmt daher den *De-novo*-Ablauf der Guanotin-Nucleotidsynthese, ohne in die DNA eingebaut zu werden.

Da die Proliferation von T- und B-Lymphozyten von der *De-novo*-Synthese von Purinen zwingend abhängig ist, während andere Zellarten Salvage-Pathways benutzen können, übt MPA auf Lymphozyten eine stärkere zytostatische Wirkung aus als auf andere Zellen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Gabe wird Mycophenolatmofetil rasch und umfassend resorbiert und präsystemisch vollständig zu dem aktiven Metaboliten MPA metabolisiert. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßung nach Nierentransplantation nachgewiesen wurde, korreliert die immunsuppressive Wirkung von Mycophenolatmofetil mit der MPA-Konzentration. Die mittlere Bioverfügbarkeit von oralem Mycophenolatmofetil beträgt auf Basis der AUC von MPA 94 % im Vergleich zu intravenösem Mycophenolatmofetil. Bei Gabe von 2-mal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten hatte Nahrung keinen Einfluss auf das Ausmaß der Resorption (MPA-AUC) von Mycophenolatmofetil, aber die  $C_{max}$  von MPA nahm in Gegenwart von Nahrung um 40 % ab. Mycophenolatmofetil ist nach oraler Gabe im Plasma systemisch nicht messbar.

#### Verteilung

Aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs werden im Allgemeinen 6 - 12 Stunden nach der Gabe sekundäre Anstiege der MPA-Plasmakonzentrationen beobachtet. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Colestyramin (3-mal täglich 4 g) kommt es zu einer Abnahme der AUC von MPA von etwa 40 %, was auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf 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 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 Gabe 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 (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 Kreislaufs 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 Absorptionsprozess 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) waren die mittleren MPA-AUCs der Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten etwa 30 % geringer und die  $C_{max}$  etwa 40 % niedriger als in der späten Posttransplantationsphase (3 - 6 Monate nach Transplantation).

## Besondere Patientengruppen

### Nierenfunktionsstörung

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) war die mittlere Plasma-AUC von MPA bei Patienten mit schwerer chronischer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) um 28 - 75 % höher als die mittlere AUC gesunder Probanden oder von Patienten mit weniger ausgeprägter Nierenfunktionsstörung. Die mittlere AUC von MPAG nach Einzeldosen war bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 3- bis 6-mal größer als bei jenen mit leichter Nierenfunktionsstörung oder bei gesunden Probanden, was mit der bekannten renalen Elimination von MPAG übereinstimmt. Mehrfachgaben von Mycophenolatmofetil an Patienten mit schweren chronischen Nierenfunktionsstörungen wurden nicht untersucht. Für herz- oder lebertransplantierte Patienten mit schwerer chronischer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

### Verzögerte renale Transplantatfunktion

Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion nach der Transplantation war die mittlere MPA-AUC<sub>0-12 h</sub> mit derjenigen von Posttransplantationspatienten ohne verzögerte Transplantatfunktion vergleichbar. Die mittlere Plasma-AUC<sub>0-12 h</sub> von MPAG war 2- bis 3-mal größer als bei Posttransplantationspatienten ohne verzögerte Transplantatfunktion. Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion kann es zu einem vorübergehenden Anstieg der freien Fraktion und der Plasmakonzentration von MPA kommen. Eine Dosisanpassung von Mycophenolatmofetil scheint nicht erforderlich zu sein.

### Leberfunktionsstörung

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. Eine Lebererkrankung mit vorwiegender Schädigung der Galle wie die primäre biliäre Zirrhose hat möglicherweise andere Auswirkungen.

### Kinder und Jugendliche

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten (im Alter von 2 bis 18 Jahren), denen oral zweimal täglich 600 mg/m<sup>2</sup> 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

In der Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil und dessen Metaboliten wurde bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten keine Veränderung festgestellt.

## Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen

In einer Studie wurde 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinander folgender Menstruationszyklen Mycophenolatmofetil (2-mal täglich 1 g) gleichzeitig mit kombinierten oralen Kontrazeptiva verabreicht, die 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) enthielten. Dabei zeigten sich keine klinisch relevanten Auswirkungen von Mycophenolatmofetil auf die ovulationshemmende Wirkung der oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von LH, FSH und Progesteron wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch die gleichzeitige Gabe von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe auch Abschnitt 4.5).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In experimentellen Modellen war Mycophenolatmofetil nicht tumorerzeugend. Nach der höchsten Dosis, die in den Tierstudien zur Kanzerogenität geprüft wurde, war die systemische Exposition (AUC oder  $C_{max}$ ) um etwa das 2 - 3-Fache höher als jene, die bei Nierentransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag beobachtet wurde, und um das 1,3 - 2-Fache höher als jene, die bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag beobachtet wurde.

2 Genotoxizitätsuntersuchungen (*In-vitro*-Maus-Lymphom-Test und *In-vivo*-Maus-Knochenmark-Mikronukleus-Test) wiesen für Mycophenolatmofetil ein Potenzial nach, chromosomale Aberrationen hervorzurufen. Diese Wirkungen können mit der pharmakodynamischen Wirkungsweise in Zusammenhang stehen, d. h. mit der Hemmung der Nucleotidsynthese in sensitiven Zellen. Andere *In-vitro*-Untersuchungen zum Nachweis von Genmutationen ergaben keine Genotoxizität.

Mycophenolatmofetil hatte in oralen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher Ratten. Die systemische Exposition bei dieser Dosis entspricht dem 2 - 3-Fachen der klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und dem 1,3 - 2-Fachen der Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten. In einer Fertilitäts- und Reproduktionsstudie an weiblichen Ratten führte die Verabreichung oraler Dosen von 4,5 mg/kg/Tag zu Missbildungen (einschließlich Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus) in der ersten Generation ohne Auftreten maternaler Toxizität. Die systemische Exposition bei dieser Dosis entsprach etwa dem 0,5-Fachen der klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und etwa dem 0,3-Fachen der 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 und die Reproduktionsparameter festgestellt.

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es zu fetalen Resorptionen und Missbildungen bei Ratten mit 6 mg/kg/Tag (einschließlich Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus) und bei Kaninchen mit 90 mg/kg/Tag (einschließlich kardiovaskulärer und renaler Anomalien wie Ektopie des Herzens und der Nieren sowie Hernia diaphragmatica und Hernia umbilicalis) ohne maternale Toxizität. Die systemische Exposition bei diesen Dosen entspricht etwa dem 0,5-Fachen oder weniger der klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und etwa dem 0,3-Fachen der klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten (siehe Abschnitt 4.6).

Das hämatopoetische und lymphatische System waren die Organe, die in den toxikologischen Studien mit Mycophenolatmofetil an Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Die entsprechenden Wirkungen traten bei einer systemischen Exposition auf, die gleich oder geringer war als die klinische Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Exposition beobachtet, die gleich oder geringer war als die klinische Exposition bei den empfohlenen Dosen. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen, die einer Dehydratation entsprachen, wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (systemische Exposition gleich oder größer als

die klinische Exposition). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den Nebenwirkungen übereinzustimmen, die in klinischen Studien am Menschen beobachtet wurden, deren inzwischen vorliegende Sicherheitsdaten für die Patientenpopulation von größerer Relevanz sind (siehe Abschnitt 4.8).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

- mikrokristalline Cellulose
- Povidon K 90F
- Talkum
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Croscarmellose-Natrium

#### Filmüberzug

- Hypromellose
- Hyprolose
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 400
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-oxid (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/PE/PVDC/Alu Blisterpackung

Packungsgrößen: 30, 50, 100, 120, 150, 180, 250 und 300 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung hatte, sollten die Tabletten nicht zerstoßen werden.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: [medwiss@1apharma.com](mailto:medwiss@1apharma.com)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

68930.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung

26. Juni 2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

13. März 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2024

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig