

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Mycophenolatmofetil Accord 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche enthält das Äquivalent von 500 mg Mycophenolatmofetil (als Hydrochloridsalz).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis gebrochen weißes lyophilisiertes Pulver. Nach der Rekonstitution und Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung zur intravenösen Infusion in einer Konzentration von 6 mg/ml beträgt der pH ca. 2,4 bis 4,1 und die Osmolalität ca. 300 bis 340 mOsmol/kg.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Mycophenolatmofetil Accord ist in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden zur Prophylaxe akuter Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren- oder Lebertransplantation angezeigt.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

**VORSICHT: INTRAVENÖSE LÖSUNGEN VON MYCOPHENOLATMOFETIL DÜRFEN NICHT ALS SCHNELLE ODER BOLUSINJEKTION INTRAVENÖS VERABREICHT WERDEN.**

**Dosierung**

Mycophenolatmofetil Accord ist eine alternative Darreichungsform zu den oralen Formen (Kapseln, Tabletten und Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) von Mycophenolatmofetil und kann über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen verabreicht werden. Die erste Dosis Mycophenolatmofetil Accord sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Transplantation verabreicht werden.

**Nierentransplantation:**

Die empfohlene Dosis für Nierentransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g).

**Lebertransplantation:**

Die empfohlene Dosis von Mycophenolatmofetil Accord für Lebertransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g). Mycophenolatmofetil Accord sollte

während der ersten vier Tage nach der Lebertransplantation intravenös verabreicht werden; danach sollte mit der oralen Behandlung mit Mycophenolatmofetil begonnen werden, sobald eine solche vertragen wird. Bei Lebertransplantationspatienten beträgt die empfohlene orale Mycophenolatmofetil-Dosis 1,5 g zweimal täglich (Tagesdosis: 3 g).

**Anwendung bei besonderen Patientengruppen****Kinder und Jugendliche:**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Patienten wurde nicht ermittelt. Pharmakokinetische Daten zur Anwendung von Mycophenolatmofetil bei pädiatrischen Nierentransplantationspatienten liegen nicht vor. Pharmakokinetische Daten zur Anwendung zu pädiatrischen Patienten nach einer Lebertransplantation liegen nicht vor.

**Ältere Patienten:**

Die für Nieren- und Lebertransplantationspatienten empfohlene Dosis von 1 g zweimal täglich ist auch für ältere Patienten geeignet.

**Niereninsuffizienz:**

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate  $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ ) sollten außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosierungen von mehr als 1 g zweimal täglich vermieden werden. Diese Patienten sollten zudem sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

**Schwere Leberinsuffizienz:**

Bei Nierentransplantationspatienten mit schweren Leberparenchymschäden ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Behandlung während Abstoßungs-episoden:**

MPA (Mycophenolsäure) ist der aktive Metabolit von Mycophenolatmofetil. Eine renale Transplantatabstoßung führt nicht zu Änderungen der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Anwendung von Mycophenolatmofetil Accord ist nicht erforderlich. Pharmakokinetische Daten bei Abstoßung eines Lebertransplantats liegen nicht vor.

**Kinder und Jugendliche:**

Es liegen keine Daten zur Behandlung einer ersten oder refraktären Abstoßungsreaktion bei pädiatrischen Transplantationspatienten vor.

**Art der Anwendung**

Nach der Rekonstitution zu einer Lösung mit der Konzentration von 6 mg/ml ist Mycophenolatmofetil Accord 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung als langsame intravenöse Infusion in eine periphere oder zentrale Vene über einen Zeitraum von 2 Stunden zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.6).

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

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung gezeigt hat, sollte ein direkter Kontakt des Pulvers oder der zubereiteten Lösung von Mycophenolatmofetil Accord 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit Haut oder Schleimhäuten vermieden werden. Falls es zu einem solchen Kontakt kommt, gründlich mit Seife und Wasser waschen; Augen mit klarem Wasser spülen.

Anleitungen zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

**4.3 Gegenanzeigen**

Mycophenolatmofetil Accord darf nicht bei Patienten verabreicht werden, die überempfindlich gegen Mycophenolatmofetil oder Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind. Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Mycophenolatmofetil Accord wurden festgestellt (siehe Abschnitt 4.8).

Mycophenolatmofetil Accord ist bei Patienten kontraindiziert, die allergisch gegen Polysorbat 80 sind.

Mycophenolatmofetil Accord darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Eine Behandlung mit Mycophenolatmofetil Accord 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 Accord 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 Accord darf von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

Für Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft und zur erforderlichen Kontrazeption 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 Accord, erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für Lymphome und andere Malignome, insbesondere der Haut (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint hierbei eher von der Intensität und der Dauer der Immunsuppression als von der Verwendung eines bestimmten Mittels abhängig zu sein. Um das Hautkrebsrisiko auf ein Minimum zu reduzieren, wird grundsätzlich geraten, sich durch das Tragen von schützender Kleidung und durch Verwendung von Sonnenschutzmitteln mit hohem Lichtschutzfaktor nur begrenzt Sonnen- und UV-Licht auszusetzen.

##### Infektionen

Patienten, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Mycophenolatmofetil Accord 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 eine latente virale Reaktivierung, wie z.B. Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung und durch Polyomaviren hervorgerufene Infektionen (BK-Virus-Nephropathie und die mit dem JC-Virus verbundene progressive multifokale Leukoencephalopathie (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. 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 erhielten, wurde über Hypogammaglobulinämie in Verbindung mit rezidivierenden Infektionen berichtet. In einigen der berichteten Fälle führte die Umstellung von Mycophenolatmofetil auf ein alternatives Immunsuppressivum zu einer Normalisierung der Serum-IgG-Werte. Bei mit Mycophenolatmofetil Accord behandelten Patienten, bei denen rezidivierende Infektionen auftreten, sollten die Serum-Immunglobuline bestimmt werden. Im Falle einer anhaltenden, klinisch relevanten Hypogammaglobulinämie sind entsprechende klinische Maßnahmen

in Erwägung zu ziehen, wobei die starken zytostatischen Wirkungen von Mycophenolsäure auf T- und B-Lymphozyten zu berücksichtigen sind.

Bei Erwachsenen und Kindern, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, sind Fälle von Bronchiektasien 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 oder mit einer direkten Auswirkung auf die Lunge assoziiert sein. Es wurden auch Einzelfälle von interstitieller Lungenerkrankung und Lungenfibrose, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die anhaltende pulmonale Symptome wie Husten oder Dyspnoe entwickeln, sollten ärztlich untersucht werden.

##### Blut und Immunsystem

Patienten, die Mycophenolatmofetil Accord erhalten, sollten auf Neutropenie überwacht werden. Diese kann auf Mycophenolatmofetil Accord selbst, auf Begleitmedikamente, Virusinfektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein. Bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil Accord behandelt werden, sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden – während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats zweimal pro Monat und dann in den restlichen 9 Monaten des ersten Behandlungsjahres monatlich. Falls sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilenzahl  $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), kann es angebracht sein, die Behandlung mit Mycophenolatmofetil Accord zu unterbrechen oder abzubrechen.

Fälle von Erythroblastopenien (Pure Red Cell Aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten berichtet, die mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Der Mechanismus, der einer durch Mycophenolatmofetil induzierten PRCA zugrunde liegt, ist unbekannt. Eine PRCA kann nach einer Dosisreduktion oder nach Abbruch der Therapie mit Mycophenolatmofetil Accord reversibel sein. Bei Transplantationspatienten sollte eine Änderung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil Accord 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 Accord 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 Accord weniger wirksam sein können, und die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Grippeimpfung kann sinnvoll sein. Der verschreibende Arzt sollte die nationalen Richtlinien zur Grippeimpfung beachten.

##### Verdauungstrakt

Mycophenolatmofetil ist mit einer erhöhten Inzidenz unerwünschter Ereignisse im Verdauungstrakt – einschließlich seltener Fälle von gastrointestinalen Ulcera, Blutungen und Perforation – in Zusammenhang gebracht worden. Mycophenolatmofetil Accord sollte bei Patienten mit aktiven schweren Erkrankungen des Verdauungstrakts nur zurückhaltend verabreicht werden.

Mycophenolatmofetil ist ein Hemmer der IMPDH (Inosinmonophosphat-Dehydrogenase). Aus diesem Grund sollte das Präparat bei Patienten mit seltenem genetisch bedingtem Mangel des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) wie dem Lesch-Nyhan- und Kelley-Seegmiller-Syndrom nicht angewendet 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 Accord verringert werden können (siehe auch Abschnitt 4.5). Nach der intravenösen Verabreichung von Mycophenolatmofetil Accord wird ein gewisses Maß an enterohepatischer Rezirkulation erwartet. 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 Accord 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 ist ein beim Menschen stark wirksames Teratogen. Fehlgeburten (Rate 45 % bis 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 % bis 27 %) sind nach MMF-Exposition in der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist Mycophenolatmofetil Accord in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und vor, während und nach Behandlung mit Mycophenolatmofetil Accord 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 Accord 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.

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

Bei Gabe von Mycophenolatmofetil zusammen mit Aciclovir wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet als bei Gabe von Aciclovir allein. Die Veränderungen in der Pharmakokinetik von MPAG (dem phenolischen Glucuronid von MPA) waren minimal (MPAG-Anstieg um 8%) und wurden als nicht klinisch signifikant eingestuft. Da bei Niereninsuffizienz die Plasmakonzentrationen von MPAG ebenso wie die von Aciclovir erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil und Aciclovir oder dessen Prodrugs, z. B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren, und es kann zu weiteren Konzentrationszunahmen beider Substanzen kommen.

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

Bei Arzneimitteln, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, ist Vorsicht geboten, da diese die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil reduzieren können.

Cholestyramin

Nach Verabreichung einer oralen Einzeldosis von 1,5 g Mycophenolatmofetil an normale gesunde Probanden, die vier Tage lang mit dreimal täglich 4 g Colestyramin vorbehandelt worden waren, sank die AUC von MPA um 40% (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Aufgrund der möglicherweise reduzierten Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil ist bei der gleichzeitigen Verabreichung Vorsicht geboten.

Ciclosporin A

Die Pharmakokinetik von Ciclosporin A (CsA) wird von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit CsA abgebrochen wird, ist hingegen ein Anstieg der AUC von MPA um etwa 30% zu erwarten. CsA beeinflusst die enterohepatische Rezirkulation von MPA, was bei Nierentransplantationspatienten, die mit Mycopheno-

latmofetil Accord und CsA behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Sirolimus oder Belatacept und vergleichbare Dosen Mycophenolatmofetil Accord erhalten, zu einer Verringerung der MPA-Exposition um 30 % bis 50 % führt (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 und 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 ca. 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 Accord 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 Accord 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 Accord um ca. 30 %.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Es wurde keine Auswirkung 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 hemmen, kann zu einer Veränderung der MPA-Exposition führen. Daher sollte die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Mycophenolatmofetil Accord 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 Accord führte zu einer etwa 30%igen Verminderung der MPA-Konzentrationen. Telmisartan beeinflusst die Elimination von MPA durch Verstärkung der PPAR-gamma (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor gamma)-Expression, was wiederum zu einer verstärkten UGT1A9-Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungs-raten, Transplantatverlusten oder Nebenwirkungsprofile von Mycophenolatmofetil Accord-Patienten mit und ohne gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan wurden keine klinischen Konsequenzen der pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln festgestellt.

Ganciclovir

Basierend auf den Ergebnissen einer Einzeldosisstudie mit den empfohlenen Dosen von oral verabreichtem Mycophenolat und intravenös verabreichtem Ganciclovir sowie auf den bekannten Auswirkungen einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil (siehe Abschnitt 4.2) und Ganciclovir wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung dieser Mittel (die um die renale tubuläre Sekretion konkurrieren) zu einer erhöhten Konzentration von MPAG und Ganciclovir führt. Es werden keine wesentlichen Veränderungen in der Pharmakokinetik von MPA erwartet und eine Anpassung der Mycophenolatmofetil-Dosis ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, die gleichzeitig mit Mycophenolatmofetil und Ganciclovir oder dessen Prodrugs, z.B. Valganciclovir, behandelt werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten sorgfältig zu überwachen.

Orale Kontrazeptiva

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurden durch die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinträchtigt (siehe auch Abschnitt 5.2).

Rifampicin

Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil und Rifampicin zu einer Verringerung der MPA-Exposition ( $AUC_{0-12h}$ ) um 18% bis 70%. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Rifampicin wird empfohlen, die MPA-Exposition zu überwachen und die Dosis von Mycophenolatmofetil entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit aufrechtzuerhalten.

Sevelamer

Ein Abfall der  $C_{max}$  und  $AUC_{(0-12)}$  um 30% bzw. 25% wurde beobachtet,

wenn Mycophenolatmofetil zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde. Klinische Folgen (d.h. Transplantatabstoßungsreaktionen) traten nicht auf. Es wird jedoch empfohlen, 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  $C_{max}$  von MPA, des aktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil, durch die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus nicht signifikant beeinflusst. Bei wiederholter Gabe von Mycophenolatmofetil (1,5 g zweimal täglich) an Patienten, die auch Tacrolimus erhielten, stieg die AUC von Tacrolimus hingegen um ca. 20%. Bei Nierentransplantationspatienten schien Mycophenolatmofetil die Tacrolimus-Konzentration jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Lebendimpfstoffe

Patienten mit geschwächter Immunantwort sollten keine Lebendimpfstoffe erhalten. Die Bildung von Antikörpern auf andere Impfstoffe kann vermindert sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Potenzielle Interaktionen

Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid und Mycophenolatmofetil an Affen bewirkt einen dreifachen 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Schwangerschaft während der Anwendung von Mycophenolat ist unbedingte 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 Accord 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 Accord 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.

Frauen im fortpflanzungsfähigen 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 Behandlung mit Mycophenolatmofetil Accord müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIU/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition des Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, 8–10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8–10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8–10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests müssen wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests sind mit den Patientinnen zu besprechen. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie sofort ihren Arzt 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 Accord 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. abnorm 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. arteriale 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 wurde gezeigt, dass Mycophenolatmofetil in die Muttermilch laktierender Ratten übergeht. Es ist nicht bekannt, ob die Substanz auch beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Wegen der potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen von Mycophenolatmofetil bei gestillten Säuglingen ist Mycophenolatmofetil Accord während der Stillzeit 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 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 1.268 Patienten in vier klinischen Studien Mycophenolatmofetil zur Prävention einer akuten Organabstoßung. Davon waren 991 Patienten in den drei Nierenstudien und 277 in eine Leberstudie eingeschlossen. In der Leberstudie 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- 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 Cyclosporin und Corticosteroiden in Zusammenhang standen. Zudem ist erwiesen, dass bestimmte Infektionsarten häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Tabelle der Nebenwirkungen*

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrung nach Markteinführung sind in Tabelle 1 nach MedDRA Systemorganklasse und dazugehörigen Häufigkeitskategorien aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrundegelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), 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- und Lebertransplantation separat aufgeführt.

*Siehe Tabelle 1 auf den folgenden Seiten.*

Unerwünschte Reaktionen, die auf die periphere venöse Infusion zurückzuführen sind, waren Phlebitis und Thrombose, die beide mit 4% bei Patienten beobachtet wurden, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden.

##### *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 Nierentransplantationspatienten 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 Pilzinfektionen 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- 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 Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten berichtet, die mit Immunsuppressiva einschließlich Mycophenolatmofetil behandelt wurden.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Erfahrung nach Markteinführung, die bei mit Mycophenolatmofetil behandelten Patienten auftraten

Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse	Nierentransplantation (n = 991)	Lebertransplantation (n = 277)
	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Bakterielle Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig
Pilzinfektionen	Häufig	Sehr häufig
Durch Protozoen verursachte Infektionen	Gelegentlich	Gelegentlich
Virale Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>		
Benigne Neoplasie der Haut	Häufig	Häufig
Lymphom	Gelegentlich	Gelegentlich
Lymphoproliferative Erkrankung	Gelegentlich	Gelegentlich
Neoplasie	Häufig	Häufig
Hautkrebs	Häufig	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Erythroblastopenie	Gelegentlich	Gelegentlich
Knochenmarkinsuffizienz	Gelegentlich	Gelegentlich
Ekchymose	Häufig	Häufig
Leukozytose	Häufig	Sehr häufig
Leukopenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Panzytopenie	Häufig	Häufig
Pseudolymphom	Gelegentlich	Gelegentlich
Thrombozytopenie	Häufig	Sehr häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Azidose	Häufig	Häufig
Hypercholesterinämie	Sehr häufig	Häufig
Hyperglykämie	Häufig	Sehr häufig
Hyperkaliämie	Häufig	Sehr häufig
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig
Hypokalziämie	Häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie	Häufig	Sehr häufig
Hypomagnesiämie	Häufig	Sehr häufig
Hypophosphatämie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hyperurikämie	Häufig	Häufig
Gicht	Häufig	Häufig
Gewichtsverlust	Häufig	Häufig
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
Verwirrung	Häufig	Sehr häufig
Depression	Häufig	Sehr häufig
Schlaflosigkeit	Häufig	Sehr häufig
Erregung	Gelegentlich	Häufig
Angst	Häufig	Sehr häufig
Abnormes Denken	Gelegentlich	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Benommenheit	Häufig	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhter Muskeltonus	Häufig	Häufig
Parästhesie	Häufig	Sehr häufig
Somnolenz	Häufig	Häufig
Tremor	Häufig	Sehr häufig
Konvulsion	Häufig	Häufig
Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich
<b>Herzerkrankungen</b>		
Tachykardie	Häufig	Sehr häufig
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypotonie	Häufig	Sehr häufig
Lymphozele	Gelegentlich	Gelegentlich
Venenthrombose	Häufig	Häufig
Vasodilatation	Häufig	Häufig

Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse	Nierentransplantation (n = 991)	Lebertransplantation (n = 277)
	Häufigkeit	Häufigkeit
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
Bronchiektase	Gelegentlich	Gelegentlich
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Sehr häufig
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	Sehr selten
Pleuraerguss	Häufig	Sehr häufig
Lungenfibrose	Sehr selten	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
Aufgeblähter Bauch	Häufig	Sehr häufig
Bauchschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig
Kolitis	Häufig	Häufig
Verstopfung	Sehr häufig	Sehr häufig
Verminderter Appetit	Häufig	Sehr häufig
Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspepsie	Sehr häufig	Sehr häufig
Ösophagitis	Häufig	Häufig
Aufstoßen	Gelegentlich	Gelegentlich
Flatulenz	Häufig	Sehr häufig
Gastritis	Häufig	Häufig
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig
Gastrointestinales Geschwür	Häufig	Häufig
Zahnfleischhyperplasie	Häufig	Häufig
Ileus	Häufig	Häufig
Geschwülbildung im Mund	Häufig	Häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
Pankreatitis	Gelegentlich	Häufig
Stomatitis	Häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Häufig
Hypogammaglobulinämie	Gelegentlich	Sehr selten
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Häufig
Erhöhter Laktat-Dehydrogenase-Wert im Blut	Häufig	Gelegentlich
Erhöhter Leberenzymwert	Häufig	Sehr häufig
Hepatitis	Häufig	Sehr häufig
Hyperbilirubinämie	Häufig	Sehr häufig
Ikterus	Gelegentlich	Häufig
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
Akne	Häufig	Häufig
Alopezie	Häufig	Häufig
Exanthem	Häufig	Sehr häufig
Hypertrophie der Haut	Häufig	Häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		
Arthralgie	Häufig	Häufig
Muskelschwäche	Häufig	Häufig
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
Erhöhter Kreatininwert im Blut	Häufig	Sehr häufig
Erhöhter Blut-Harnstoff-Wert	Gelegentlich	Sehr häufig
Hämaturie	Sehr häufig	Häufig
Niereninsuffizienz	Häufig	Sehr häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Asthenie	Sehr häufig	Sehr häufig
Schüttelfrost	Häufig	Sehr häufig
Ödem	Sehr häufig	Sehr häufig
Hernie	Häufig	Sehr häufig
Unwohlsein	Häufig	Häufig
Schmerzen	Häufig	Sehr häufig
Fieber	Sehr häufig	Sehr häufig
<i>De-novo-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom (de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome)</i>	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 einer Abstoßung nach Nieren- bzw. Lebertransplantation behandelt.

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“ bei 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, Magen, 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 Reaktion, 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 PatientengruppenÄltere 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 Verdachts-

fall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesing-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Berichte zu Überdosierungen von Mycophenolatmofetil gingen aus klinischen Studien und nach der Markteinführung ein. In vielen dieser Fälle wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet. In Fällen von Überdosierung, in denen unerwünschte Ereignisse berichtet wurden, liegen diese im Rahmen des bekannten Sicherheitsprofils des Arzneimittels.

Es wird erwartet, dass eine Überdosis Mycophenolatmofetil möglicherweise zu einer übermäßigen Suppression des Immunsystems führt und die Infektionsanfälligkeit sowie die Knochenmarkdepression erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Bei Auftreten einer Neutropenie sollte die Gabe von Mycophenolatmofetil Accord unterbrochen oder die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist nicht zu erwarten, dass durch Hämodialyse klinisch signifikante Mengen MPA und MPAG eliminiert werden können. Gallensäurebindende Substanzen wie Colestyramin können MPA durch eine Verminderung der enterohepatischen Rezirkulation des Arzneimittels 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 hochwirksamer, selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Inhibitor der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den *De-novo*-Weg der Guanotin-Nucleotidsynthese, ohne in die DNA eingebaut zu werden. Da die *De-novo*-Synthese von Purinen für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten unerlässlich ist, während andere Zellarten Salvage-Pathways benutzen können, hat MPA stärkere zytostatische Wirkungen auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Verteilung

Nach der intravenösen Verabreichung wird Mycophenolatmofetil rasch und vollständig in seinen aktiven Metaboliten MPA umgewandelt. Die Muttersubstanz Mycophenolatmofetil ist während der intravenösen Infusion systemisch nachweisbar. In klinisch relevanten Konzentrationen ist MPA zu 97% an Plasmaprotein gebunden.

Aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs wird allgemein 6 bis 12 Stunden nach der Verabreichung ein sekundärer Anstieg der Plasmakonzentration von MPA beobachtet. Die AUC von MPA geht um ca. 40% zurück, wenn Mycophenolatmofetil gleichzeitig mit Colestyramin (4 g, dreimal täglich) verabreicht wird, was auf eine ausgeprägte enterohepatische Rezirkulation hinweist.

#### 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 Harn ausgeschieden. Nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Mycophenolatmofetil wurde die verabreichte Dosis vollständig wiedergefunden, wobei 93% der verabreichten Dosis mit dem Harn und 6% mit den Fäzes eliminiert wurden. Der größte Teil (ca. 87%) der verabreichten Dosis wird als MPAG mit dem Harn ausgeschieden.

Bei den üblichen klinischen Konzentrationen werden MPA und MPAG durch Hämodialyse nicht eliminiert. Bei hohen MPAG-Plasmakonzentrationen (> 100 µg/ml) werden jedoch geringe Mengen MPAG entfernt. Gallensäurebindende Substanzen wie Colestyramin können durch Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs des Wirkstoffes die AUC von MPA vermindern (siehe Abschnitt 4.9).

Die Verteilung von MPA ist von verschiedenen Transportern abhängig. Organo-Anion-Transporter-Polypeptide (OATP) und das Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2) sind an der MPA-Verteilung beteiligt. OATP-Isoformen, MRP2 und das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) sind Transporter, die mit der biliären Ausscheidung von Glucuroniden assoziiert sind. Das Multidrug Resistance-Associated Protein 1 (MDR1) ist ebenfalls in der Lage, MPA zu transportieren, sein Beitrag scheint jedoch auf den Absorptionsprozess beschränkt zu sein. In der Niere kommt es zu einer starken Interaktion von MPA und seiner Metaboliten mit renalen Organo-Anion-Transportern.

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).

#### Gleichwertigkeit mit oralen Darreichungsformen

Die MPA-AUC-Werte nach intravenöser Gabe von 1 g Mycophenolatmofetil zweimal täglich an Nierentransplantationspatienten in der frühen Posttransplantationsphase sind vergleichbar mit denen, die nach oraler Gabe von 1 g Mycophenolatmofetil zweimal täglich beobachtet wurden. Bei Lebertransplantationspatienten ergab die intravenöse Gabe von 1 g Mycophenolatmofetil zweimal täglich mit anschließender oraler Gabe von 1,5 g Mycophenolatmofetil zweimal täglich ähnliche MPA-AUC-Werte wie bei Nierentransplantationspatienten, die 1 g Mycophenolatmofetil zweimal täglich erhielten.

#### Besondere Patientengruppen:

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion:*

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma von Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) um 28 bis 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 bei gesunden Probanden, was mit der bekannten renalen Elimination von MPAG übereinstimmt. Die Verabreichung von Mycophenolatmofetil in Mehrfachdosen an Patienten mit schweren chronischen Nierenfunktionsstörungen wurde nicht untersucht. Für Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

##### *Verzögerte renale Transplantatfunktion:*

Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion war die mittlere MPA-AUC (0–12 h) vergleichbar mit derjenigen von Patienten, bei denen die Organfunktion nach der Transplantation nicht verzögert einsetzte. Die mittlere Plasma-MPAG-AUC (0–12 h) war 2- bis 3-mal größer als bei Patienten, bei denen die Organfunktion nach der Transplantation nicht verzögert war. Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion kann ein vorübergehender Anstieg des freien MPA und der MPA-Plasmakonzentration auftreten. Eine Dosisanpassung von Mycophenolatmofetil Accord scheint nicht erforderlich zu sein.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion:*

Bei Probanden mit Alkoholzirrhose waren die Glucuronidierungsprozesse von MPA in der Leber durch die Schädigung 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.

#### *Ältere Patienten:*

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

#### *Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen:*

Eine Studie, in der 18 nicht transplantierten Frauen (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während drei aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen gleichzeitig Mycophenolatmofetil (zweimal täglich 1 g) und kombinierte orale Kontrazeptiva mit 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) verabreicht wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von Mycophenolatmofetil auf die ovulationshemmende Wirkung der oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von Luteinisierendem Hormon (LH), Follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Progesteron waren nicht signifikant beeinflusst. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe auch Abschnitt 4.5).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In experimentellen Modellen war Mycophenolatmofetil nicht tumorigen. Die höchste Dosis, die in den Tierstudien zur Kanzerogenität geprüft wurde, ergab ungefähr das 2- bis 3-Fache der systemischen Exposition (AUC oder  $C_{max}$ ), die bei Nierentransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag beobachtet wurde.

Zwei Genotoxizitätsuntersuchungen (der *in vitro* durchgeführte Maus-Lymphom-Test und der *in vivo* durchgeführte Maus-Knochenmark-Mikronukleus-Test) weisen darauf hin, dass Mycophenolatmofetil potenziell Chromosomenaberrationen hervorrufen kann. Diese Effekte können mit der pharmakodynamischen Wirkungsweise, d.h. der Hemmung der Nucleotidsynthese in sensitiven Zellen, in Verbindung gebracht werden. Andere *In-vitro*-Tests zur Ermittlung von Genmutationen ergaben keinen Hinweis auf Genotoxizität.

Mycophenolatmofetil hatte in oralen Dosen bis zu 20 mg•kg<sup>-1</sup>•Tag<sup>-1</sup> keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher Ratten. Die systemische Exposition bei dieser Dosis entspricht dem 2- bis 3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag. In einer Studie zur weiblichen Fertilität und Fortpflanzung bei Ratten traten nach Verabreichung oraler Dosen von 4,5 mg•kg<sup>-1</sup>•Tag<sup>-1</sup> in der ersten Generation der Nachkommen Missbildungen (wie Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus) auf, ohne dass beim Muttertier toxische Symptome beobachtet wurden. Die systemische Exposition bei dieser Dosis entsprach etwa dem 0,5-Fachen der klinischen Exposition bei der empfohlenen

Klinischen Dosis von 2 g/Tag. Bei den behandelten Weibchen sowie bei den Nachkommen der folgenden Generation wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und die Fortpflanzungsparameter festgestellt.

In teratologischen Studien an Ratten und Kaninchen kam es mit 6 mg•kg<sup>-1</sup>•Tag<sup>-1</sup> bei Ratten bzw. bei 90 mg•kg<sup>-1</sup>•Tag<sup>-1</sup> bei Kaninchen zu einer fetalen Fruchtresorption und zu Missbildungen (wie 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 Exposition bei diesen Dosen war gleich oder geringer als das 0,5-Fache der klinischen Exposition bei der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag (siehe Abschnitt 4.6).

Die Organe, die in Toxikologiestudien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren, waren das hämatopoetische und das lymphatische System. Diese Effekte traten bei einer Exposition auf, die gleich oder geringer als die klinische Exposition bei der empfohlenen Dosis von 2 g/Tag ist. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Exposition beobachtet, die gleich oder geringer als die klinische Exposition bei der empfohlenen Dosis ist. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen, die konsistent mit Dehydratation sind, wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (die systemische Exposition war gleich oder höher als die klinische Exposition). Das nichtklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den unerwünschten Ereignissen übereinzustimmen, die bei klinischen Studien beim Menschen beobachtet wurden. Dadurch liegen jetzt Daten zur Verträglichkeit vor, die für die Patientengruppe stärker relevant sind (siehe Abschnitt 4.8).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mycophenolatmofetil Accord:  
Polysorbat 80  
Citronensäure  
Salzsäure  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Mycophenolatmofetil Accord darf nicht zusammen mit anderen intravenösen Arzneimitteln oder Infusionsbeimischungen gemischt oder über den gleichen Katheter verabreicht werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats:

2 Jahre.

Rekonstitution und Verdünnung:

Nach der Rekonstitution und Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität der Infusionslösung für 24 Stunden bei 20 bis 30°C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort nach der Zubereitung verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats:

Nicht über 30°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflaschen aus Klarglas Typ I mit grauem Stopfen aus Butylgummi und Flip-off-Verschluss aus Aluminium. Mycophenolatmofetil Accord ist in Packungen mit 4 Durchstechflaschen oder 1 Durchstechflasche erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Zubereitung der Infusionslösung (6 mg/ml)

Mycophenolatmofetil Accord enthält kein antibakterielles Konservierungsmittel. Die Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels muss daher unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Mycophenolatmofetil Accord muss in zwei Schritten zubereitet werden: Der erste Schritt ist die Rekonstitution mit 5%iger Glucoselösung zur intravenösen Infusion, der zweite Schritt die Verdünnung mit 5%iger Glucoselösung zur intravenösen Infusion. Die Zubereitung ist nachfolgend im Detail beschreiben:

Schritt 1

- Für die Herstellung einer 1-g-Dosis werden zwei Durchstechflaschen Mycophenolatmofetil Accord verwendet. Den Inhalt jeder Durchstechflasche durch Einspritzung von 14 ml 5%iger Glucoselösung zur intravenösen Infusion rekonstituieren.

- Zur Lösung des Arzneimittels die Durchstechflaschen vorsichtig schütteln; dabei entsteht eine schwach gelbe Lösung.

- Vor der weiteren Verdünnung überprüfen, dass die Lösung keine Trübungen oder Verfärbungen enthält. Wenn Trübungen oder Verfärbungen vorliegen, ist die Durchstechflasche zu verwerfen.

Schritt 2

- Den Inhalt der zwei Durchstechflaschen mit rekonstituierter Lösung (ungefähr 2 x 15 ml) mit 140 ml 5%iger Glucoselösung zur intravenösen Infusion weiter verdünnen. Die Endkonzentration der Lösung beträgt 6 mg/ml Mycophenolatmofetil.

- Die Infusionslösung auf Trübungen und Verfärbungen kontrollieren. Wenn Trübungen oder Verfärbungen vorliegen, ist die Infusionslösung zu verwerfen.

Wenn die Infusionslösung nicht unmittelbar vor der Anwendung zubereitet wird, ist die Infusion spätestens 24 Stunden nach der Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels zu beginnen. Lösungen bei 15–30°C lagern.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

92105.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

24.08.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

02/2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig