

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Mycophenolsäure Accord 180 mg magensaftresistente Tabletten

Mycophenolsäure Accord 360 mg magensaftresistente Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede magensaftresistente Tablette enthält 180 mg Mycophenolsäure (als Natriummycophenolat).

Jede magensaftresistente Tablette enthält 360 mg Mycophenolsäure (als Natriummycophenolat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 180 mg Tablette enthält 13,9 mg (0,61 mmol) Natrium.

Jede 360 mg Tablette enthält 27,9 mg (1,21 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Magensaftresistente Tablette

180 mg: Limettengrüne, runde, bikonvexe magensaftresistent überzogene Tabletten mit abgeschrägten Kanten und magensaftresistentem Überzug. Die Tabletten tragen auf einer Seite den Aufdruck „M1“ in schwarzer Drucktinte und sind auf der anderen Seite unbedruckt.

Hinweis: Die Tabletten haben einen Durchmesser von  $10,80 \pm 0,2$  mm.

360 mg: Pfirsichfarbene, ovale, bikonvexe Tabletten mit magensaftresistentem Überzug. Die Tabletten tragen auf einer Seite den Aufdruck „M2“ in schwarzer Drucktinte und sind auf der anderen Seite unbedruckt.

Hinweis: Die Tabletten haben eine Länge und Breite von  $17,50 \pm 0,2$  mm und  $10,35 \pm 0,2$  mm.

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

Mycophenolsäure Accord ist in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden zur Prophylaxe der akuten Transplantatabstoßung bei erwachsenen Patienten nach einer allogenen Nierentransplantation angezeigt.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Mycophenolsäure Accord soll von entsprechend qualifizierten Transplantationsspezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt 720 mg zweimal täglich (Tagesgesamtdosis 1440 mg). Diese Dosis an Mycophenolat-Natrium entspricht 1 g Mycophenolatmofetil zweimal täglich (Tagesgesamtdosis 2 g), bezogen auf Mycophenolsäure (MPA).

Für weitere Informationen zu sich entprechenden therapeutischen Dosen

an Mycophenolat-Natrium und Mycophenolat-Mofetil siehe Abschnitte 4.4 und 5.2.

Bei De-novo-Patienten sollte die Behandlung mit Mycophenolsäure Accord innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation begonnen werden.

Besondere PatientengruppenKinder und Jugendliche

Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Mycophenolsäure Accord bei Kindern und Jugendlichen zu belegen. In begrenztem Umfang sind für pädiatrische Patienten nach Nierentransplantation pharmakokinetische Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Die empfohlene Dosis bei älteren Patienten ist 2-mal täglich 720 mg.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit verzögertem Funktionseintritt des Nierentransplantats nach der Operation ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (glomeruläre Filtrationsrate  $< 25 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times 1,73 \text{ m}^{-2}$ ) sollten sorgfältig überwacht werden und die tägliche Dosis von Mycophenolsäure Accord sollte 1440 mg nicht überschreiten.

Patienten mit Leberinsuffizienz

Bei nierentransplantierten Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sind Dosisanpassungen nicht erforderlich.

Behandlung während einer Abstoßungsreaktion

Renale Transplantat-Abstoßungsreaktionen führen zu keiner Änderung der Pharmakokinetik von Mycophenolsäure (MPA); eine Änderung der Dosierung oder Unterbrechung der Anwendung von Mycophenolsäure Accord ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Mycophenolsäure Accord kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden. Die Patienten können eine der beiden Möglichkeiten auswählen, müssen diese dann jedoch beibehalten (siehe Abschnitt 5.2).

Um die Unversehrtheit des magensaftresistenten Tablettenüberzuges zu erhalten, dürfen die Tabletten nicht zerstoßen werden. Falls das Zerstoßen von Mycophenolsäure Accord nötig ist, ist die Aufnahme des Pulvers durch Inhalation oder direkten Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut zu vermeiden. Sollte dennoch ein Kontakt erfolgen, ist die entsprechende Stelle auf Grund der teratogenen Wirkung von Mycophenolat gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Mycophenolsäure Accord darf bei Patienten, die überempfindlich gegen Mycophenolat-Natrium, Mycophenolsäure bzw. Mycophenolatmofetil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile sind, nicht angewendet werden.

Mycophenolsäure Accord darf nicht angewendet werden bei Müttern und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hoch effektiven Methoden zur Empfängnisverhütung verwenden.

Mycophenolsäure 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).

Mycophenolsäure 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).

Mycophenolsäure Accord darf von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

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

Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Immunsuppressiva inklusive Mycophenolsäure Accord erhalten, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an Lymphomen oder Malignomen, insbesondere der Haut, zu erkranken (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko hierfür scheint eher von der Intensität und Dauer der Immunsuppression als von der Verwendung eines bestimmten Arzneimittels abzuhängen. Um das Hautkrebsrisiko auf ein Minimum zu reduzieren, wird grundsätzlich geraten, sich nur begrenzt dem Sonnen- und UV-Licht aussetzen, schützende Kleidung tragen und Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor benutzen.

Patienten, die mit Mycophenolsäure Accord behandelt werden, sollten angewiesen werden, sofort über jedes Anzeichen einer Infektion, ohne erkennbare Ursache auftretende Blutergüsse, Blutungen oder andere Manifestationen einer Suppression des Knochenmarks zu berichten.

Patienten, die mit Immunsuppressiva, Mycophenolsäure Accord eingeschlossen, behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (bakterielle, Pilz-, virale und Protozoen-Infektionen), tödliche Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Zu den opportunistischen Infektionen zählen die BK-Virus-assoziierte Nephropathie und die JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Diese Infektionen stehen oft in Zusammenhang mit einer hohen immunsuppressiven Belastung und können zu schwerwiegenden Zuständen oder Todesfällen führen. Dies sollten Ärzte

bei der Differenzialdiagnose von immunsupprimierten Patienten mit einer Verschlechterung der renalen Funktion oder mit neurologischer Symptomatik berücksichtigen. 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 Mycophenolat-Natrium in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, wurde über Hypogammaglobulinämie im Zusammenhang mit rekurrenden Infektionen berichtet. Bei einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolsäure-Derivaten auf ein anderes Immunsuppressivum zu einer Normalisierung des Serum-IgG-Spiegels. Bei Patienten, die unter einer Behandlung mit Mycophenolat-Natrium wiederholt Infektionen bekommen, sollten die Immunglobuline im Blut gemessen werden. Im Falle einer anhaltenden, klinisch relevanten Hypogammaglobulinämie sollten angemessene klinische Maßnahmen in Betracht gezogen werden, wobei der starke zytostatische Effekt von Mycophenolsäure auf T- und B-Lymphozyten zu berücksichtigen ist.

Es gibt Berichte über Bronchiektasen bei Patienten, die Mycophenolat-Natrium in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten. Bei einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolsäure-Derivaten auf ein anderes Immunsuppressivum zu einer Verbesserung der Atemwegssymptome. Das Bronchiektasiserisiko steht möglicherweise mit Hypogammaglobulinämie oder einer direkten Wirkung auf die Lungen in Zusammenhang. Ferner hat es vereinzelt Berichte von interstitieller Lungenerkrankung gegeben (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten mit persistierenden pulmonalen Symptomen, z. B. Husten oder Dyspnoe, auf Anzeichen einer zugrunde liegenden interstitiellen Lungenerkrankung zu untersuchen.

Eine Reaktivierung von Hepatitis B (HBV) oder Hepatitis C (HCV) wurde bei Patienten beobachtet, die mit Immunsuppressiva, einschließlich dem Mycophenolsäure (MPA)-Derivaten Mycophenolsäure Accord und Mycophenolatmofetil (MMF), behandelt wurden. Die Überwachung von infizierten Patienten auf klinische und labortechnische Signale einer aktiven HBV- oder HCV-Infektion wird empfohlen.

Es wurden Fälle von Erythroblastopenien (Pure Red Cell Aplasia [PRCA]) bei Patienten berichtet, die mit MPA-Derivaten (einschließlich Mycophenolat-Mofetil und Mycophenolat-Natrium) in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Der Mechanismus, durch den MPA-Derivate PRCA induzieren können, ist nicht bekannt. Möglicherweise hat eine Dosisreduktion bzw. der Abbruch der Therapie einen Rückgang der PRCA zur Folge. Eine Änderung der Behandlung mit Mycophenolsäure Accord darf jedoch nur unter geeig-

netter Kontrolle vorgenommen werden, um das Risiko einer Organabstoßung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die mit Mycophenolsäure Accord behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens von Blutkrankheiten (z. B. einer Neutropenie oder Anämie – siehe Abschnitt 4.8) zu überwachen, die auf Mycophenolsäure (MPA) selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückgeführt werden können. Von Patienten, die Mycophenolsäure Accord einnehmen, sollte regelmäßig ein komplettes Blutbild erstellt werden: im ersten Monat wöchentlich, im zweiten und dritten Monat 14-tägig und danach monatlich während des ersten Behandlungsjahres. Sollten Bluterkrankungen auftreten (z. B. Neutropenie mit einer absoluten Neutrophilenzahl  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$  oder Anämie), muss die Therapie mit Mycophenolsäure Accord möglicherweise unterbrochen oder beendet werden.

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

Da Derivate von MPA mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt – einschließlich seltenen Fällen von gastrointestinalen Ulzera, Blutungen und Perforation – in Verbindung gebracht wurden, sollte Mycophenolsäure Accord Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstraktes nur mit Vorsicht verabreicht werden.

Es wird empfohlen, Mycophenolsäure Accord nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Anwendung beider Arzneimittel nicht untersucht wurde.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) und Mycophenolat-Mofetil dürfen aufgrund ihres verschiedenen pharmakokinetischen Profils nicht wahllos ausgetauscht oder ersetzt werden.

Mycophenolsäure Accord wurde in Kombination mit Kortikosteroiden und Ciclosporin angewendet.

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der zusätzlichen Anwendung einer Induktionstherapie, wie z. B. Anti-T-Lymphozyten-Globulin oder Basiliximab. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mycophenolsäure Accord in Kombination mit anderen Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus) wurde nicht untersucht.

Die gleichzeitige Anwendung von Mycophenolsäure Accord und Arzneimitteln, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, z. B. Colestyramin oder Aktivkohle, kann zu einer sub-therapeutischen systemischen

Exposition und verminderten Wirksamkeit von MPA führen.

Mycophenolsäure Accord ist ein IMPDH (Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase)-Inhibitor. Deshalb sollte die Anwendung von Mycophenolsäure Accord bei Patienten mit einem seltenen hereditären Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT), wie Lesch-Nyhan und Kelley-Seegmiller-Syndrom, vermieden werden.

Die Therapie mit Mycophenolsäure Accord darf nur begonnen werden, wenn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt. Vor Beginn, während und 6 Wochen nach Beendigung der Therapie mit Mycophenolsäure Accord muss eine wirksame Schwangerschaftsverhütung gegeben sein (siehe Abschnitt 4.6).

Jede magensaftresistente Tablette Mycophenolsäure Accord 180 mg enthält 0,61 mmol (13,9 mg) Natrium. Dies ist besonders bei Patienten unter einer kontrollierten Natriumdiät zu beachten.

Jede magensaftresistente Tablette Mycophenolsäure Accord 360 mg enthält 1,21 mmol (27,9 mg) Natrium. Dies ist besonders bei Patienten unter einer kontrollierten Natriumdiät zu beachten.

#### Teratogene Wirkungen

Mycophenolsäure wirkt beim Menschen stark teratogen. Fehlgeburten (Rate 45 % bis 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 % bis 27 %) sind nach Mycophenolsäure-Exposition in der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist Mycophenolsäure Accord in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verfügung steht, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Frauen im gebärfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und vor, während und nach Behandlung mit Mycophenolsäure Accord die Empfehlungen in Abschnitt 4.6 befolgen (z. B. Verhütungsmethoden, Schwangerschaftstests). Ärzte sollen sicherstellen, dass Frauen, die Mycophenolsäure 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 Mycophenolsäure 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 Mycophenolsäure zu vermeiden, und um weitere wichtige Sicherheitsinformationen bereitzustellen. Die Schulungsmaterialien werden die Warnhinweise zur Teratogenität von Mycophenolsäure 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 Patientinneninformationen über das teratogene Risiko und die Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen geben.

#### Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Patienten dürfen während und für mindestens 6 Wochen nach Abbruch einer Behandlung mit Mycophenolsäure kein Blut spenden. Männer dürfen während und für 90 Tage nach Abbruch einer Behandlung von Mycophenolsäure keinen Samen spenden.

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

Die folgenden Interaktionen zwischen Mycophenolsäure (MPA) und anderen Arzneimitteln wurden berichtet:

#### Aciclovir und Ganciclovir

Das Gefährdungspotenzial für eine Myelosuppression bei Patienten, die sowohl Mycophenolsäure Accord als auch Aciclovir oder Ganciclovir erhalten, wurde nicht untersucht. Gestiegene Spiegel von Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) und Aciclovir/Ganciclovir können erwartet werden, wenn Aciclovir/Ganciclovir und Mycophenolsäure Accord gemeinsam verabreicht werden; möglicherweise ist dies das Ergebnis einer Konkurrenz der Substanzen bei der tubulären Sekretion.

Die Änderungen der MPAG-Pharmakokinetik sind bei Patienten mit adäquater Nierenfunktion wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen besteht allerdings die Möglichkeit der Erhöhung der MPAG- und Aciclovir/Ganciclovir-Konzentrationen; die Dosierungsempfehlungen für Aciclovir/Ganciclovir sollten eingehalten und die Patienten sorgfältig beobachtet werden.

#### Gastroprotektive Arzneimittel

##### Magnesium- und Aluminium-haltige Antazida:

Es wurde beobachtet, dass die AUC und  $C_{max}$  von MPA um etwa 37 % bzw. 25 % verringert sind, wenn eine einzige Dosis von Magnesium-Aluminium-haltigen Antazida zusammen mit Mycophenolsäure Accord verabreicht wird. Magnesium-Aluminium-haltige Antazida können intermittierend für die Behandlung einer gelegentlich auftretenden Dyspepsie eingenommen werden. Die tägliche chronische Anwendung von Mycophenolsäure Accord und Magnesium-Aluminium-haltigen Antazida wird wegen der Gefahr einer verringerten MPA-Exposition und Wirksamkeit nicht empfohlen.

##### Protonenpumpen-Inhibitoren

Bei gesunden Probanden konnte nach 4-tägiger gleichzeitiger Gabe von Mycophenolsäure Accord und 2-mal täglich 40 mg Pantoprazol keine Änderung der Pharmakokinetik von MPA beobachtet werden. Es gibt keine Daten zu anderen Protonenpumpen-Inhibitoren in hoher Dosierung.

##### Orale Kontrazeptiva

Interaktionsstudien zwischen MMF und oralen Kontrazeptiva zeigen keine Interaktionen. Aufgrund des metabolischen Profils von MPA werden auch keine Interaktionen zwischen oralen Kontrazeptiva und Mycophenolsäure Accord erwartet.

##### Colestyramin und Gallensäuren-bindende Arzneimittel

Arzneimittel oder Therapien, die Gallensäuren binden können, wie zum Beispiel Gallensäuren-Sequestrate oder oral verabreichte Aktivkohle, sollten wegen einer möglicherweise reduzierten MPA-Exposition und damit verringerten Wirksamkeit von Mycophenolsäure Accord nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

##### Ciclosporin

Bei stabilen Nieren-Transplantationspatienten wurde die Pharmakokinetik von Ciclosporin durch die wiederholte Gabe von Mycophenolsäure Accord nicht beeinflusst. Die gemeinsame Gabe von Ciclosporin und Mycophenolat-Mofetil führt jedoch zu einer verringerten MPA-Exposition. Bei gemeinsamer Anwendung von Ciclosporin und Mycophenolsäure Accord kann Ciclosporin die Konzentration von MPA ebenfalls senken (um ungefähr 20 %, wie aus Daten zu Mycophenolatmofetil extrapoliert wurde), das genaue Ausmaß dieser Senkung ist unbekannt, weil eine solche Interaktion nicht untersucht wurde. Da Studien zur Wirksamkeit in Kombination mit Ciclosporin durchgeführt wurden, ändert diese Interaktion die Dosierungsempfehlung für Mycophenolsäure Accord jedoch nicht. Für den Fall einer Unterbrechung oder Beendigung der Ciclosporin-Einnahme sollte die Dosierung von Mycophenolsäure Accord in Abhängigkeit vom immunsuppressiven Protokoll neuerlich überprüft werden.

##### Tacrolimus

In einer Calcineurin-Crossover-Studie an Patienten mit stabilem Nierentransplantat wurde die Steady-state-Pharmakokinetik von Mycophenolsäure Accord sowohl bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Neoral (Ciclosporin) als auch bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Tacrolimus gemessen. Bei einer Tacrolimus-Behandlung lag die mittlere AUC von MPA 19 % (90 % CI: -3, +47) höher, die mittlere AUC von MPAG hingegen ca. 30 % (90 % CI: 16, 42) niedriger im Vergleich zu einer Behandlung mit Neoral. Zusätzlich verdoppelte sich beim Wechsel von Neoral zu Tacrolimus die intraindividuelle Variabilität der AUC von MPA. Kliniker sollten diese Erhöhung der AUC und der Variabilität von MPA berücksichtigen und abhängig von der klinischen Situation die Dosierung von Mycophenolsäure Accord anpassen. Eine engmaschige klinische Überwachung sollte erfolgen, wenn ein Wechsel von einem Calcineurin-Inhibitor zu einem anderen Calcineurin-Inhibitor geplant ist.

##### Attenuierte Lebendimpfstoffe

Lebendimpfstoffe sollten bei Patienten mit verminderter Immunantwort nicht angewendet werden. Bei anderen Impfstoffen kann die Antikörperbildung verringert sein.

##### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen in gebärfähigem Alter

Während der Behandlung mit Mycophenolat muss eine Schwangerschaft vermieden werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolsäure Accord mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden, es sei denn, Abstinenz wird als Kontrazeptionsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei einander ergänzende Formen der Kontrazeption anzuwenden.

#### Schwangerschaft

Die Einnahme von Mycophenolsäure Accord während der Schwangerschaft ist kontraindiziert, außer in Fällen, wo keine geeignete alternative Behandlung zur Vermeidung einer Transplantat-abstoßung verfügbar ist. Eine Behandlung darf ohne Vorlage eines negativen Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen.

Frauen 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 Behandlung mit Mycophenolsäure Accord 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 Mycophenolsäure 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 bis 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.

Mycophenolsäure 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 Mycophenolsäure angewendet haben, verglichen mit einer berichteten Rate von 12 % bis 33 % bei Patienten mit solider Organtransplantation, die mit anderen Immunsuppressiva als Mycophenolsäure behandelt wurden.
- Nach Berichten in der Literatur traten Missbildungen bei 23 % bis 27 % der Lebendgeburten bei Frauen auf, die Mycophenolsäure 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 Mycophenolsäure in Kombination mit anderen Immunsuppressiva während der Schwangerschaft behandelten Patienten, über angeborene Missbildungen, einschließlich multipler Missbildungen, berichtet. Die folgenden Missbildungen wurden am häufigsten berichtet:

- Missbildungen der Ohren (z.B. anormal geformtes oder fehlendes Außenohr), Atresie des äußeren Gehörgangs (Mittelohr);
- Missbildungen im Gesicht, wie z. B. Lippenspalte, Gaumenspalte, Mikrognathie und Hypertelorismus der Augenhöhlen;
- Anomalien der Augen (z. B. Kolobom);
- Kongenitale Herzerkrankungen, wie z. B. atriale und ventrikuläre Septumdefekte;

- Missbildungen der Finger (z. B. Polydaktylie, Syndaktylie);
- Tracheoösophageale Missbildungen (z. B. ösophageale Atresie);
- Missbildungen des Nervensystems, wie z. B. Spina bifida;
- Anomalien der Niere.

Zusätzlich gab es einzelne Berichte über folgende Missbildungen:

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

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

#### 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.

#### Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass Mycophenolsäure in die menschliche Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerer Nebenwirkungen beim gestillten Säugling ist Mycophenolsäure Accord für stillende Mütter kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Auswirkung von Mycophenolsäure Accord auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. In einer Tierstudie zur Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten konnten bis zu einer Dosis von 40 mg/kg bzw. 20 mg/kg keine Auswirkungen festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Mycophenolsäure Accord hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die nachfolgend genannten unerwünschten Wirkungen umfassen Nebenwirkungen, die während klinischer Studien beobachtet wurden.

#### Maligne Erkrankungen

Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln einschließlich Mycophenolsäure (MPA) erhalten, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, an Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, zu erkranken (siehe Abschnitt 4.4). Lymphoproliferative Erkrankungen oder Lymphome entwickelten 2 (0,9 %) der De-Novo-Patienten und 2 (1,3 %) der Patienten mit länger zurückliegender Transplantation, die bis zu einem Jahr Mycophenolsäure Accord erhielten. Nicht melanomartige Hautkarzinome traten bei 0,9 % der De-novo-Patienten und 1,8 % der Patienten auf, deren Transplantation länger zurücklag und die Mycophenolsäure Accord bis zu einem Jahr einnahmen; andere maligne Veränderungen wurden bei 0,5 % der De-novo-Patienten und 0,6 % der Patienten mit länger zurückliegender Transplantation beobachtet.

#### Opportunistische Infektionen

Alle Transplantationspatienten sind einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen ausgesetzt; das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch die immunsuppressive Medikation (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die nach einer De-novo-Nierentransplantation Mycophenolsäure Accord zusammen mit anderen Immunsuppressiva in kontrollierten klinischen Studien mit einem Jahr Nachbeobachtung erhielten, waren Cytomegalievirus (CMV), Candidiasis und Herpes simplex. CMV-Infektionen (Serologie, Virämie oder klinisches Bild) wurden bei 21,6 % der De-novo-Transplantierten und bei 1,9 % der vorbehandelten Patienten beobachtet.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen einer Immunsuppression bestehen.

#### Andere Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf Mycophenolsäure Accord zurückzuführen sind und während kontrollierter klinischer Studien bei nierentransplantierten Patienten auftraten, denen Mycophenolsäure Accord zusammen mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden in einer Dosierung von 1440 mg täglich für 12 Monate verabreicht wurde. Die

Angaben sind nach den MedDRA-Organklassen zusammengestellt.

Die Nebenwirkungen sind gemäß den folgenden Kategorien aufgelistet:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis <1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis <1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000)

Siehe Tabelle 1.

Bemerkung: Nieren-Transplantationspatienten wurden bis zu einem Jahr mit 1440 mg Mycophenolsäure Accord täglich behandelt. Bei der De-novo- und der vorbehandelten Population trat ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil auf, wenngleich die Häufigkeiten bei Patienten mit länger zurückliegender Transplantation tendenziell niedriger waren.

Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen aus Erfahrung nach der Markteinführung:

Aus Erfahrungen seit der Markteinführung ist bekannt, dass Ausschlag und Agranulozytose Arzneimittelnebenwirkungen sein können.

Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen werden mit einem Klassen-Effekt der MPA-Derivate in Zusammenhang gebracht:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Schwere, lebensbedrohliche Infektionen einschließlich Meningitis, infektiöser Endokarditis, Tuberkulose und atypischer mykobakterieller Infektionen. Bei mit Immunsuppressiva, einschließlich Mycophenolsäure Accord, behandelten Patienten wurden sowohl Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie als auch von JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Neutropenie, Panzytopenie.

Es wurden Fälle von Erythroblastopenien (Pure Red Cell Aplasia [PRCA]) bei Patienten berichtet, die mit MPA-Derivaten behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Hypogammaglobulinämie wurde bei Patienten berichtet, die Mycophenolsäure in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Es gibt vereinzelt Berichte über interstitielle Lungenerkrankung bei Patienten, die Mycophenolat-Natrium in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten. Ferner hat es bei Anwendung in Kombination mit anderen Immunsuppressiva Berichte über Bronchiektasen gegeben.

Tabelle 1

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virale, bakterielle und Pilzinfektionen
Häufig:	Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie
Gelegentlich:	Wundinfektionen, Sepsis*, Osteomyelitis*
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	
Gelegentlich:	Papillom der Haut*, Basalzellkarzinom*, Kaposi-Sarkom*, lymphoproliferative Erkrankungen, Plattenepithelkarzinom*
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Anämie, Thrombozytopenie
Gelegentlich:	Lymphopenie*, Neutropenie*, Lymphadenopathie*
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Hypokalziämie, Hypokaliämie, Hyperurikämie
Häufig:	Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie
Gelegentlich:	Anorexie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus*, Hypercholesterinämie*, Hypophosphatämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Angstzustände
Gelegentlich:	Ungewöhnliche Träume*, Wahrnehmung*, Schlaflosigkeit*
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Tremor
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Konjunktivitis*, verschwommenes Sehen*
<b>Herzkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen
<b>Gefäßerkrankungen:</b>	
Sehr häufig:	Hypertonie
Häufig:	Hypotonie
Gelegentlich:	Lymphozele*
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Husten, Dyspnoe
Gelegentlich:	Interstitielle Lungenerkrankung, Lungenstauung*, Stenoseatmung*, Lungenödeme*
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Diarrhö
Häufig:	Bauchblähung, abdominale Schmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, Gastritis, Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich:	Schmerzhafte Bauchdeckenspannung, gastrointestinale Blutung, Aufstoßen, Mundgeruch*, Ileus*, Lippenulzeration*, Ösophagitis*, Subileus*, Zungenverfärbung*, Mundtrockenheit*, gastroösophageale Refluxkrankheit*, Gingivahyperplasie*, Pankreatitis, Verstopfung des Ductus parotideus*, peptisches Ulcus*, Peritonitis*
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Abnorme Leberfunktionstests
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Häufig:	Akne, Pruritus
Gelegentlich:	Alopezie
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Arthralgie
Häufig:	Myalgie
Gelegentlich:	Arthritis*, Rückenschmerzen*, Muskelkrämpfe
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Anstieg des Blut-Kreatinins
Gelegentlich:	Hämaturie*, renale tubuläre Nekrose*, Harnröhrenstenose
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Gelegentlich:	Impotenz*
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig:	Asthenie, Müdigkeit, periphere Ödeme, Fieber
Gelegentlich:	Influenza-artige Erkrankungen, Ödeme an den unteren Extremitäten*, Schmerzen, Rigor*, Durst*, Schwäche*
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Gelegentlich:	Kontusion*

\* Der Fall trat nur bei einem einzigen Patienten (von 372 Patienten) auf.

Vereinzelt wurden bei Patienten, die mit MPA-Derivaten behandelt wurden, morphologische Veränderungen der Neutrophilen, einschließlich der erworbenen Pelger-Huet-Anomalie, beobachtet. Diese Veränderungen gehen nicht mit einer eingeschränkten Funktion der Neutrophilen einher. Vielmehr lassen hämatologische Untersuchungen auf eine „Linksverschiebung“ der Neutrophilen und deren Reifungsmuster schließen, was fälschlicherweise als Anzeichen einer Infektion bei immunsupprimierten Patienten – wie unter einer Therapie mit Mycophenolsäure Accord – interpretiert werden kann.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Kolitis, CMV-Gastritis, intestinale Perforation, Magenculcera, Duodenalulcera.

#### Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Bei Patienten, die Mycophenolsäure 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 Mycophenolsäure in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelten Patienten kongenitale Missbildungen beobachtet, siehe Abschnitt 4.6.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Ein *De-novo*-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom wurde aus Erfahrungen nach der Markteinführung als paradoxe proinflammatorische Reaktion beschrieben, die mit Mycophenolat-mofetil 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.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es gibt Berichte über absichtliche und unbeabsichtigte Fälle einer Überdosierung mit Mycophenolsäure Accord, bei denen jedoch nicht alle Patienten damit verbundene Nebenwirkungen hatten.

In den Fällen, in denen eine Nebenwirkung berichtet worden ist, deckt sich das Ereignis mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Klasse (vor allem Blutbildveränderungen, Sepsis...) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Obwohl eine Dialyse zur Entfernung des inaktiven Metaboliten MPAG eingesetzt werden könnte, ist nicht zu erwarten, dass klinisch signifikante Mengen des aktiven Bestandteils Mycophenolsäure (MPA) entfernt werden können. Dies liegt vor allem an der sehr hohen Plasmaproteinbindung von MPA von 97 %. Gallensäurebindende Substanzen wie Colestyramin können die systemische MPA-Exposition reduzieren, indem sie in den enterohepatischen Kreislauf von MPA eingreifen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressivum. ATC-Code: L04AA06

Mycophenolsäure (MPA) ist ein potenter, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Inhibitor der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den *De-novo*-Syntheseweg von Guanosa-Nukleotiden, ohne dabei in die DNA inkorporiert zu werden. Da die Proliferation von T- und B-Lymphozyten entscheidend von der *De-novo*-Synthese von Purinen abhängig ist, wohingegen andere Zelltypen einen Salvage-Pathway nutzen können, hat MPA einen stärkeren zytostatischen Effekt auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Mycophenolat-Natrium nahezu vollständig resorbiert. Zu einer magensaftresistenten Formulierung passend, betrug die Zeit bis zur maximalen Mycophenolsäure (MPA)-Konzentration ( $t_{max}$ ) 1,5 – 2 Stunden. Ungefähr 10 % aller morgens ermittelten pharmakokinetischen Profile zeigten eine Verzögerung der  $t_{max}$ , manchmal bis zu einigen Stunden, ohne einen erwarteten Einfluss auf die MPA-Exposition über 24 Stunden/Tag.

Bei stabilen Nieren-Transplantationspatienten, die Ciclosporin als Basis-Immunsuppression erhielten, betrug die gastrointestinale Resorption von MPA 93 % und die absolute Bioverfügbarkeit 72 %. Die Pharmakokinetik von Mycophenolsäure Accord verhält sich dosisproportional und linear über den untersuchten Dosisbereich von 180 bis 2160 mg.

Im Vergleich zu Nüchtern-Bedingungen hatte die Verabreichung einer einzelnen Dosis von 720 mg Mycophenolsäure Accord mit einer fettreichen Mahlzeit (55 g Fett, 1000 Kalorien) keinen Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit von MPA (AUC), dem für die Wirksamkeit relevantesten

pharmakokinetischen Parameter. Es kam jedoch zu einem Abfall der maximalen MPA-Konzentration ( $C_{max}$ ) um 33 %. Zusätzlich waren  $t_{lag}$  und  $t_{max}$  durchschnittlich 3 bis 5 Stunden verzögert, wobei einige Patienten eine  $t_{max}$  von > 15 Stunden aufwiesen. Der Einfluss von Nahrung führt möglicherweise zu einer Überlappung der Resorption von einem zum nächsten Dosisintervall von Mycophenolsäure Accord. Es wurde allerdings nicht gezeigt, dass dieser Effekt klinisch signifikant ist.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von MPA im Steady State beträgt 50 Liter. Sowohl MPA als auch Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) werden in hohem Maß an Proteine gebunden (97 % bzw. 82 %). Die Konzentration von freier MPA kann unter Bedingungen mit reduzierten Proteinbindungsstellen ansteigen (Urämie, Leberversagen, Hypoalbuminämie, gleichzeitige Verabreichung von Medikamenten mit hoher Proteinbindung). Dies kann bei Patienten das Risiko von MPA-abhängigen Nebenwirkungen erhöhen.

#### Biotransformation

MPA wird hauptsächlich durch die Glucuronyltransferase metabolisiert, die das phenolische Glucuronid von MPA, Mycophenolsäure-Glucuronid (MPAG) bildet. MPAG ist der Hauptmetabolit von MPA und zeigt keine biologische Aktivität. Bei stabilen nierentransplantierten Patienten, die Ciclosporin als Basis-Immunsuppression erhalten, werden ungefähr 28 % der oralen Mycophenolsäure Accord Dosis präsystemisch zu MPAG umgewandelt. Die Halbwertszeit von MPAG ist länger als die von MPA, sie beträgt ungefähr 16 Stunden, die Clearance liegt bei 0,45 l/ Stunde.

#### Elimination

Die Halbwertszeit von MPA beträgt etwa 12 Stunden, die Clearance liegt bei 8,6 l/ Stunde.

Obwohl vernachlässigbare Mengen von MPA im Urin vorhanden sind (< 1,0 %), wird der Großteil von MPA über den Urin als MPAG ausgeschieden. Über die Galle ausgeschiedenes MPAG wird durch die Darmflora dekonjugiert. MPA, die durch diese Dekonjugation entsteht, kann dann reabsorbiert werden. Etwa 6 – 8 Stunden nach Verabreichung einer Dosis Mycophenolsäure Accord kann in Übereinstimmung mit der Reabsorption von dekonjugierter MPA eine zweite Spitzenkonzentration von MPA gemessen werden. Typisch für die verschiedenen MPA-Präparate ist die große Variabilität der Talspiegel im Blut. Ungefähr bei 2 % der mit Mycophenolsäure Accord behandelten Patienten wurden hohe morgendliche Tal-Blutspiegel ( $C_0 > 10 \mu\text{g/ml}$ ) beobachtet. Über die Studien hinweg zeigte die AUC im Steady-State (0 – 12 Stunden), die als Indikator für die Gesamtexposition gilt, eine geringere Variabilität als die entsprechenden Tal-Blutspiegel ( $C_{trough}$ ).

Pharmakokinetik bei Nieren-Transplantationspatienten unter Immunsuppression auf Ciclosporin-Basis

Tabelle 2 zeigt die mittleren pharmakokinetischen Parameter von MPA nach Verabreichung von Mycophenolsäure Accord. In der frühen Posttransplantationsperiode betragen die mittlere AUC von MPA und die mittlere  $C_{max}$  von MPA ungefähr die Hälfte derjenigen Werte, die 6 Monate nach der Transplantation gemessen wurden.

Siehe Tabelle 2.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von MPA war über das Spektrum der normalen Nierenfunktion bis hin zur völligen Niereninsuffizienz unverändert. Im Gegensatz dazu stieg die MPAG-Exposition mit abnehmender Nierenfunktion an; die MPAG-Exposition war bei Anurie etwa 8-mal höher. Die Clearance von MPA und MPAG wird durch Hämodialyse nicht beeinflusst. Die Konzentration an freier MPA kann bei Niereninsuffizienz signifikant ansteigen. Dies könnte durch die verminderte Plasmaproteinbindung von MPA aufgrund von hohen Harnstoff-Konzentrationen im Blut verursacht werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Probanden mit alkoholbedingter Zirrhose blieb die hepatische MPA-Glucuronisierung durch die Leberparenchym-Erkrankung relativ unbeeinflusst. Die Auswirkungen einer Lebererkrankung auf diesen Prozess hängen wahrscheinlich von der speziellen Erkrankung ab. Lebererkrankungen mit vorwiegend biliärer Schädigung, wie z. B. primär biliäre Zirrhose, können einen anderen Effekt haben.

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung von Mycophenolsäure Accord bei Kindern und Jugendlichen stehen limitierte Daten zur Verfügung. In untenstehender Tabelle 2 werden die mittleren (SD) pharmakokinetischen Parameter von MPA bei stabilen pädiatrischen nierentransplantierten Patienten (Alter: 5 bis 16 Jahre) unter Immunsuppression mit Ciclosporin dargestellt. Die mittlere AUC von MA bei einer Dosis von 450 mg/m<sup>2</sup> war vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen unter einer Dosis von 720 mg Mycophenolsäure Accord. Die mittlere Clearance von MPA betrug ungefähr 6,7 l/h/m<sup>2</sup>.

Geschlecht

Es gibt keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Mycophenolsäure Accord.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik bei älteren Patienten wurde formal nicht untersucht. Die MPA-Exposition scheint mit dem Alter nicht klinisch signifikant zu variieren.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die in Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosierungen mit Mycophenolat-Natrium an Ratten und Mäusen primär betroffenen Organe waren das hämatopoetische und lymphoide System. Aplastische, regenerative Anämie wurde als dosislimitierende Toxizität bei Nagern, denen MPA verabreicht wurde, identifiziert. Die Auswertung von Myelogrammen zeigte eine deutliche Abnahme der erythroiden Zellen (polychromatische Erythroblasten und Normoblasten), eine dosisabhängige Vergrößerung der Milz und einen Anstieg der extramedullären Hämatopoese. Diese Effekte traten bei einer systemischen Exposition auf, die

gleich oder niedriger war als die klinische Exposition bei der empfohlenen Dosis von 1,44 g Mycophenolsäure Accord /Tag für Patienten nach einer Nierentransplantation.

An Hunden wurden gastrointestinale Effekte bei einer systemischen Exposition beobachtet, die gleich oder niedriger als die klinische Exposition bei der empfohlenen Dosis war.

Das nicht klinische Toxizitätsprofil von Mycophenolsäure (als Natriumsalz) stimmt offenbar mit den Nebenwirkungen überein, die beim Menschen in klinischen Studien beobachtet wurden, die derzeit die relevantesten Sicherheitsdaten für die Patientenpopulation darstellen (siehe Abschnitt 4.8).

Drei Assays zur Genotoxizität (*in vitro* Maus-Lymphoma-Assay, Mikrokern-test an V97-Zelllinien vom Chinesischen Hamster und *in vivo* Knochenmark-Mikronukleus-Test bei Mäusen) zeigten, dass Mycophenolsäure (MPA) das Potenzial zur Verursachung chromosomaler Aberrationen hat. Diese Effekte lassen sich auf die pharmakodynamische Wirkung, d. h. Inhibition der Nukleotidsynthese in anfälligen Zellen, zurückführen. Andere *In-vitro*-Tests zur Genmutation zeigten keine genotoxische Aktivität.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) zeigte bei Ratten und Mäusen keine tumorogene Wirkung. Die höchste Dosis, die bei Kanzerogenitätsstudien in Tieren getestet wurde, führte zu einer ca. 0,6- bis 5-mal höheren systemischen Exposition (AUC oder  $c_{max}$ ) als die, die bei nierentransplantierten Patienten bei der empfohlenen Dosis von 1,44 g/Tag beobachtet wurde.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) hatte keinen Effekt auf die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten bei Dosen bis zu Konzentrationen, bei denen eine allgemeine Toxizität und Embryotoxizität beobachtet wurde.

In einer Studie mit Mycophenolsäure (als Natriumsalz) zur Teratogenität an Ratten wurden bei einer Dosierung von nur 1 mg/kg Missbildungen der Nachkommen einschließlich Anophthalmie, Exencephalie und Hernia umbilicalis beobachtet. Die systemische Exposition bei dieser Dosierung beträgt das 0,05-Fache der klinischen Exposition von 1,44 g Mycophenolsäure Accord /Tag (siehe Abschnitt 4.6).

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie in Ratten verursachte Mycophenolsäure (als Natriumsalz) Entwicklungsverzögerungen (abnorme Pupillenreflexe bei weiblichen und Lösung der Vorhaut bei männlichen Tieren) nach Behandlung mit der Höchstdosis von 3 mg/kg, dabei wurden auch Missbildungen beobachtet.

Mycophenolsäure (als Natriumsalz) zeigte phototoxisches Potenzial in einem *in vitro* durchgeführten 3T3-NRU-Phototoxizitätstest.

**Tabelle 2: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von MPA nach oraler Gabe von Mycophenolsäure Accord an nierentransplantierte Patienten unter Immunsuppression auf Ciclosporin-Basis**

Erwachsene Langzeit-Mehrfachdosierung 720 mg zweimal täglich (Studie ERLB 301) n = 48	Dosis	$t_{max}^*$ (h)	$C_{max}$ (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/ml)
14 Tage nach Transplantation.	720 mg	2	13,9 (8,6)	29,1 (10,4)
3 Monate nach Transplantation	720 mg	2	24,6 (13,2)	50,7 (17,3)
6 Monate nach Transplantation	720 mg	2	23,0 (10,1)	55,7 (14,6)
Erwachsene Langzeit-Mehrfachdosierung 720 mg zweimal täglich 18 Monate nach Transplantation (Studie ERLB 302) n = 18	Dosis	$t_{max}^*$ (h)	$C_{max}$ (µg/ml)	AUC 0-12 (µg x h/ml)
	720 mg	1,5	18,9 (7,9)	57,4 (15,0)
Kinder 450 mg/m <sup>2</sup> Einzeldosis (Studie ERL 0106) n = 16	Dosis	$t_{max}^*$ (h)	$C_{max}$ (µg/ml)	AUC 0-∞ (µg x h/ml)
	450 mg/m <sup>2</sup>	2,5	31,9 (18,2)	74,5 (28,3)

\* Median

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Croscarmellose-Natrium (E 468)  
Povidon K30 (E 1201)  
Talkum (E 553b)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 470b)

Filmüberzug

180 mg Tablette:  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)  
Talkum (E 553b)  
Titandioxid (E 171)  
Triethylcitrat (E 1505)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Natriumhydrogencarbonat (E 500)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)  
Natriumdodecylsulfat (E 487)

## 360 mg Tablette:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)  
Talkum (E 553b)  
Titandioxid (E 171)  
Triethylcitrat (E 1505)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Natriumhydrogencarbonat (E 500)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Natriumdodecylsulfat (E 487)

Drucktinte

Schellackglasur, teilweise verestert (E 904)  
Eisen(II,III)-oxid (E172)  
Propylenglycol (E 1520)  
Ammoniak (E 527)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Tabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blisterverpackungen verpackt.  
180 mg: 20, 50, 100, 120 und 250 Tabletten.

360 mg: 50, 100, 120 und 250 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Um die Unversehrtheit des magensaftresistenten Tablettenüberzuges zu erhalten, sollten die Tabletten nicht zerstoßen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es wurde gezeigt, dass Mycophenolsäure einen teratogenen Effekt hat (siehe Abschnitt 4.6). Falls das Zerstoßen von Mycophenolsäure Accord nötig ist, ist die Aufnahme des Pulvers durch Inhalation oder direkten Kontakt mit der Haut oder Schleimhaut zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien müssen gemäß den lokal gültigen gesetzlichen Bestimmungen entsorgt werden.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Mycophenolsäure Accord 180 mg magensaftresistente Tabletten:  
91825.00.00

Mycophenolsäure Accord 360 mg magensaftresistente Tabletten:  
91826.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06. Mai 2015

**10. STAND DER INFORMATION**

04/2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig