FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 500 mg Mycophenolatmofetil (Ph. Eur.).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Violett gefärbte, kapselförmige, bikonvexe, Filmtabletten, mit der Prägung „AHI“ auf der einen Seite und „500“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mycophenolatmofetil ist in Kombination mit Ciclosporin und Kortikosteroiden zur Prophylaxe akuter Transplantatabstoßung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (im Alter von 1 bis 18 Jahren) mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte von entsprechend qualifizierten Transplantations-Spezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

Dosierung

Erwachsene

Nierentransplantation
Eine Behandlung sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden. Für Nierentransplantationspatienten beträgt die empfohlene Dosis 1 g zweimal täglich (Tagesdosis: 2 g).

Herztransplantation
Eine Behandlung sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Herztransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

Lebertransplantation
In den ersten 4 Tagen nach einer Lebertransplantation sollte Mycophenolatmofetil intravenös verabreicht werden, wobei mit der oralen Gabe von Mycophenolatmofetil so schnell wie möglich danach begonnen werden sollte, wenn sie vertragen wird. Bei Lebertransplantationspatienten beträgt die empfohlene orale Dosis zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

Kinder und Jugendliche (1 bis 18 Jahre)

Die Dosierungsangaben für Kinder und Jugendliche in diesem Abschnitt gelten für alle oralen Formulierungen innerhalb der Mycophenolatmofetil-Produktpalette, soweit zutreffend. Verschiedene orale Formulierungen sollten nicht ohne klinische Überwachung ausgetauscht werden.

Die empfohlene Anfangsdosis Mycophenolatmofetil für Kinder und Jugendliche mit Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation beträgt 600 mg/m^2 [Körperoberfläche (KOF)] zweimal täglich oral angewendet (anfängliche Tagesgesamtdosis darf 2 g bzw. 10 ml der Suspension zum Einnehmen nicht überschreiten).

Dosis und Darreichungsform sollten auf Basis der klinischen Beurteilung individuell angepasst werden. Wenn die empfohlene Anfangsdosis gut vertragen wird, aber bei pädiatrischen Herz- und Lebertransplantationspatienten keine klinisch angemessenen Immunsuppression erreicht wird, kann die Dosis auf 900 mg/m^2 KOF zweimal täglich erhöht werden (maximale tägliche Tagesgesamtdosis: 3 g oder 15 ml der Suspension zum Einnehmen). Die empfohlene Erhaltungsdosis für pädiatrische Nierentransplantationspatienten beträgt weiterhin 600 mg/m^2 zweimal täglich (maximale tägliche Gesamtdosis von 2 g oder 10 ml der Suspension zum Einnehmen).

Das Mycophenolatmofetil-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollte von Patienten angewendet werden, die keine Kapseln und Tabletten schlucken können und/oder eine KOF von weniger als 1,25 m^2 haben, da hier eine erhöhte Erstickungsgefahr besteht. Patienten mit einer KOF von 1,25 bis 1,5 m^2 können Mycophenolat Mofetil Accord in einer Dosis von zweimal täglich 750 mg (Tagesdosis: 1,5 g) verordnet bekommen. Patienten mit einer KOF von mehr als 1,5 m^2 können Mycophenolat Mofetil in Form von Kapseln oder Tabletten in einer Dosis von zweimal täglich 1 g verordnet bekommen (Tagesdosis: 2 g). Da im Vergleich zu Erwachsenen in dieser Altersgruppe einige Nebenwirkungen häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.8), kann eine vorübergehende Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein; dabei müssen relevante klinische Faktoren einschließlich der Stärke der Reaktion berücksichtigt werden.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten erweist sich die empfohlene Dosis von zweimal täglich 1 g bei Nierentransplantationen und zweimal täglich 1,5 g bei Herz- oder Lebertransplantationen als geeignet.

Niereninsuffizienz
Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 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 Herz- oder Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Schwere Leberinsuffizienz
Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer Leberparenchymerkrankung sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Für Herztransplantationspatienten mit schwerer Leberparenchymerkrankung liegen keine Daten vor.

Behandlung während Abstoßungsepisoden
Erwachsene
Mycophenolsäure (MPA) ist der aktive Metabolit von Mycophenolatmofetil. Eine renale Transplantatabstoßung führt nicht zu Änderungen der Pharmakokinetik von MPA;

Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Behandlung ist nicht notwendig. Es besteht kein Grund für eine Dosisanpassung nach Abstoßung eines Herztransplantats. 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

Zum Einnehmen

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung gezeigt hat, sollten die Tabletten nicht zerdrückt werden, um die Inhalation oder einen direkten Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten zu vermeiden. Falls es zu einem solchen Kontakt kommt, gründlich mit Seife und Wasser waschen; Augen mit klarem Wasser spülen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Frauen im gebärfähigen Alter, die keine hochwirksame Verhütungsmethode verwenden, dürfen die Behandlung nicht erhalten (siehe Abschnitt 4.6).

Die Behandlung darf bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne Vorlage eines Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.6).

Die Behandlung darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung zur Verfügung steht (siehe Abschnitt 4.6).

Die Behandlung darf bei stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neoplasien

Patienten, die unter der Behandlung mit Immunsuppressiva stehen, was eine Kombination von Arzneimitteln einschließlich Mycophenolatmofetil umfasst, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignitäten, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint 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 im Allgemeinen geraten, sich nur begrenzt und mit schützender Kleidung dem Sonnen- und UV-Licht auszusetzen sowie ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor zu benutzen.

Infektionen

Patienten, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Mycophenolatmofetil behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische (durch Bakterien, Pilze, Viren und Protozoen verursachte) Infektionen, tödliche Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Derartige

Infektionen schließen latente virale Reaktivierung, wie z. B. Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung und durch Polyomaviren hervorgerufene Infektionen (BK-Virus-Nephropathie und die mit dem JC-Virus verbundene progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)) ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-reaktivierung sind bei Virusträgern unter Anwendung von Immunsuppressiva berichtet worden.

Diese Infektionen sind häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtexposition verbunden und können zu einer schwerwiegenden oder tödlichen Erkrankung führen, die Ärzte bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen differentialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen. 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, ist über Hypogammaglobulinämie in Verbindung mit wiederkehrenden Infektionen berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolatmofetil auf ein alternatives Immunsuppressivum zu einer Normalisierung der Serum-IgG-Werte. Bei Patienten mit wiederkehrenden Infektionen, die mit Mycophenolatmofetil behandelt werden, sollten die Serum-Immunglobuline gemessen werden. In Fällen von anhaltender, klinisch relevanter Hypogammaglobulinämie sollten geeignete klinische Maßnahmen, unter Beachtung der starken zytostatischen Wirkung, die Mycophenolsäure auf T- und B-Lymphozyten hat, in Betracht gezogen werden. Bei Erwachsenen und Kindern, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, sind Fälle von Bronchiektasie berichtet worden. In einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolatmofetil auf ein anderes Immunsuppressivum zu einer Verbesserung der Atemwegsbeschwerden. Das Risiko einer Bronchiektasie kann mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert oder eine direkte Auswirkung auf die Lunge sein. In Einzelfällen wurden auch interstitielle Lungenerkrankung und Lungenfibrose berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten, die anhaltende pulmonale Symptome, wie Husten oder Dyspnoe entwickeln, umgehend ärztlich zu untersuchen.

Blut und Immunsystem

Patienten, die Mycophenolatmofetil erhalten, sollten bezüglich Neutropenie überwacht werden, die auf die Behandlung selbst, Begleitmedikamente, Virusinfektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil einnehmen, sollte ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats zweimal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Jahres gemacht werden. Falls Neutropenie auftritt (absolute Neutrophilenzahl < 1,3 x 10^3/µl), kann es angebracht sein, die Behandlung mit Mycophenolatmofetil zu unterbrechen oder abzubrechen.

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

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

Patienten sollten informiert werden, dass Impfungen während der Mycophenolatmofetil - Behandlung weniger wirksam sein können und, dass die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe vermieden werden sollte (siehe Abschnitt 4.5). Eine Grippeimpfung könnte nützlich sein. Die verschreibenden Ärzte sollten sich an die nationalen Richtlinien zur Grippeimpfung halten.

Verdauungstrakt
Mycophenolatmofetil ist mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen des Verdauungssystems, einschließlich seltener Fälle gastrointestinaler Ulzeration, Hämorrhagie und Perforation, in Zusammenhang gebracht worden. Die Behandlung sollte bei Patienten mit aktiven schweren Erkrankungen des Verdauungstrakts mit Vorsicht verabreicht werden.

Mycophenolat ist ein IMPDH- (Inosinmonophosphat-Dehydrogenase) Hemmer. Aus diesem Grund darf das Präparat bei Patienten mit seltener genetisch bedingter Defizienz des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) wie 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 von Mycophenolat und dessen Wirksamkeit verringert werden können (siehe auch Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen, Mycophenolatmofetil nicht zusammen mit Azathioprin zu geben, da die gleichzeitige Anwendung nicht untersucht worden ist.

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

Therapeutisches Arzneimittelmonitoring

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 hohem immunologischem Risiko (z. B. Abstoßungsrisiko, Behandlung mit Antibiotika, zusätzliche Gabe oder Absetzen eines wechselwirkenden Arzneimittels).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Sehr begrenzte Informationen nach der Markteinführung deuten auf eine höhere Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Patienten unter 6 Jahren im Vergleich zu älteren Patienten hin:

- Lymphome und andere bösartige Erkrankungen, insbesondere lymphoproliferative Erkrankungen bei Herztransplantationspatienten nach der Transplantation.
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, einschließlich Anämie und Neutropenie bei Herztransplantationspatienten. Dies gilt für Kinder unter 6 Jahren im Vergleich zu älteren Patienten und im Vergleich zu pädiatrischen Leber-/Nierentransplantatempfängern.
- Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil einnehmen, ist im ersten Monat wöchentlich ein vollständiges Blutbild zu erstellen, im zweiten und dritten Monat der Behandlung zweimal monatlich und dann während des ersten Jahres monatlich. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, kann es angemessen sein, die Behandlung mit Mycophenolatmofetil zu unterbrechen oder abzusetzen.
- Gastrointestinale Störungen, einschließlich Diarrhö und Erbrechen. Die Behandlung ist bei Patienten mit aktiven schweren Erkrankungen des Verdauungssystems mit Vorsicht durchzuführen.

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

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

Verhütung (siehe Abschnitt 4.6)
Belastbare klinische Daten zeigen ein hohes Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen bei Anwendung von Mycophenolatmofetil während der Schwangerschaft, sodass eine Schwangerschaft während der Behandlung unbedingt zu vermeiden ist. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie noch für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden, es sei denn, Abstinenz wird als Verhütungsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden, um das Risiko für ein Versagen der Verhütung und eine ungewollte Schwangerschaft zu minimieren.

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 muss Frauen im gebärfähigen Alter und, soweit erforderlich, den männlichen Patienten vollumfängliche Patienteninformationen über das teratogene Risiko und die Schwangerschaftverhütungsmaßnahmen geben.

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

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir
Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aciclovir, wurden höhere Plasmakonzentrationen von Aciclovir beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil zusammen mit Aciclovir verabreicht wurde. Die Veränderungen der Pharmakokinetik von MPAG (dem phenolischen Glucuronid von MPA) waren

minimal (MPAG Anstieg um 8%) und werden nicht als klinisch signifikant betrachtet. Da die Plasmakonzentrationen von MPAG sowie Aciclovir bei Niereninsuffizienz erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil und Aciclovir, oder deren Prodrogen, z. B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es kann zu weiteren Konzentrationszunahmen beider Substanzen kommen.

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

Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen (z. B. Colestyramin, Ciclosporin A, Antibiotika)
Bei Arzneimitteln, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, ist, aufgrund ihres Potenzials die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil zu reduzieren, Vorsicht geboten.

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

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

Im Gegensatz dazu ist ein Anstieg der AUC von MAP um ca. 30% zu erwarten, wenn die Begleitbehandlung mit CsA abgebrochen wird. CsA beeinflusst den enterohepatischen Kreislauf von MPA, was bei Nierentransplantationspatienten, die mit Mycophenolatmofetil und CsA behandelt werden, im Vergleich zu Patienten, die Sirolimus oder Belatacept und vergleichbare Dosen von Mycophenolatmofetil erhielten, zu einem Abfall der MPA-Exposition um 30 % – 50 % führte (siehe auch Abschnitt 4.4). Umgekehrt sind Veränderungen in der MPA-Exposition zu erwarten, wenn Patienten von CsA auf ein Immunsuppressivum umgestellt werden, das den enterohepatischen Kreislauf von MPA nicht beeinflusst.

Antibiotika, die β-Glucuronidase-bildende Bakterien im Darm eliminieren (z. B. Antibiotika aus den Klassen der Aminoglykoside, Cephalosporine, Fluorchinolone und Penicilline), können den enterohepatischen Kreislauf von MPAG/MPA beeinflussen und dadurch die systemische MPA-Exposition verringern. Zu folgenden Antibiotika liegen Informationen vor:

Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure
In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um 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 nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

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

Trimethoprim/Sulfamethoxazol
Es wurde 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 mit Vorsicht erfolgen.

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

Telmisartan
Die gleichzeitige Anwendung von Telmisartan und Mycophenolatmofetil führte zu einer Verringerung der MPA-Konzentrationen von ungefähr 30 %. Telmisartan beeinflusst die Ausscheidung von MPA durch eine Verstärkung der PPAR-Gamma-Expression (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren Gamma), was wiederum zu einer verstärkten Uridindiphosphat-Glucuronyltransferase Isoform 1A9 (UGT1A9)-Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungsraten, Transplantatverlustraten oder Nebenwirkungsprofilen zwischen Patienten unter Mycophenolatmofetil mit und ohne gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan wurden keine klinischen Konsequenzen der pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln beobachtet.

Ganciclovir
Basierend auf den Ergebnissen einer Einzeldosisstudie der empfohlenen Dosis oral verabreichtem Mycophenolat und intravenös verabreichtem Ganciclovir sowie 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 wird keine wesentliche Änderung der Pharmakokinetik von MPA erwartet und eine Dosisanpassung von Mycophenolatmofetil ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen Mycophenolatmofetil und Ganciclovir oder ihre Prodrogen, z. B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten sorgfältig zu überwachen.

Orale Kontrazeptiva
Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurden durch die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht in kljnisch relevantem Ausmaß beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

Rifampicin
Bei Patienten, die nicht auch Ciclosporin einnehmen, führt die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil und Rifampicin zu einer Verringerung der MPA-Exposition (AUC_{0-12h}) um 18% bis 70%. Wenn Rifampicin gleichzeitig verabreicht wird, ist empfohlen, den Grad der MPA-Exposition zu überwachen und die Mycophenolatmofetil -Dosis entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit aufrechtzuerhalten.

Sevelamer
Eine Verringerung der C_{max} und AUC_{0-12h} um 30 % bzw. 25 % wurde beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde, ohne jegliche klinischen Konsequenzen (z. B. Transplantatabstoßung). Es wird jedoch empfohlen, Mycophenolatmofetil

mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach der Einnahme von Sevelamer zu verabreichen, um die Auswirkungen auf die Absorption von MPA so gering wie möglich zu halten. Zur Kombination von Mycophenolatmofetil mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

Tacrolimus
Bei Lebertransplantationspatienten, bei denen die Therapie mit Mycophenolatmofetil und Tacrolimus eingeleitet wurde, waren die AUC und C_{max} von MPA, dem aktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil, durch die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus nicht wesentlich beeinträchtigt. Im Gegensatz, wenn Mehrfachdosen von Mycophenolatmofetil (1,5 g zweimal täglich) an Lebertransplantationspatienten, die Tacrolimus einnahmen, verabreicht wurden, kam es zu einem Anstieg der Tacrolimus-AUC von ungefähr 20%. Bei Nierentransplantationspatienten jedoch, schien Mycophenolatmofetil die Tacrolimus-Konzentration nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Lebendimpfstoffe
Lebendimpfstoffe sollten nicht an Patienten mit einer geschwächten Immunantwort verabreicht werden. Die Antikörperreaktion 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 Mycophenolatmofetil ist unbedingt zu vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der Behandlung, während der Behandlung sowie noch für 6 Wochen nach Beendigung der Behandlung mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden, es sei denn, Abstinenz wird als Verhütungsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden.

Schwangerschaft
Mycophenolatmofetil ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, außer wenn es keine geeignete alternative Behandlung zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung gibt. Eine Behandlung darf ohne Vorlage eines negativen Schwangerschaftstestergebnisses nicht begonnen werden, um eine unbeabsichtigte Anwendung während der Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen im 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 der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter zwei negative Serum- oder Urin-Schwangerschaftstests mit einer Sensitivität von mindestens 25 mIE/ml vorweisen, um eine unbeabsichtigte Exposition eines Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, 8–10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8–10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines

Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8–10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen wiederholt werden, falls klinisch indiziert (z. B. nachdem eine Verhütungslücke berichtet wurde). Die Ergebnisse aller Schwangerschaftstests sollten mit den Patientinnen besprochen werden. Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass Sie ihren Arzt sofort benachrichtigen müssen, falls sie schwanger geworden sind.

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

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

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

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

Zusätzlich gab es einzelne Berichte über folgende Missbildungen:

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

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

Stillzeit

Begrenzte Daten zeigen, dass Mycophenolsäure in die menschliche Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerwiegender Nebenwirkungen von Mycophenolsäure beim gestillten Kind, ist eine Behandlung bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Männer

Begrenzte klinische Daten deuten nicht darauf hin, dass ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder Fehlgeburten infolge einer Mycophenolatmofetil-Exposition des Vaters besteht.

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

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

Fertilität
Mycophenolatmofetil beeinflusste in oralen Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag die Fertilität männlicher Ratten nicht. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosis entspricht dem 2- bis 3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und der 1,3- bis 2-fachen empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten. In einer Studie über die weibliche Fertilität und Fortpflanzung bei Ratten traten nach Verabreichung oraler Dosen von 4,5 mg/kg/Tag in der ersten Generation Missbildungen (einschließlich Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus) auf, ohne dass beim Muttertier toxische Symptome beobachtet wurden. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosis entsprach ungefähr dem 0,5-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten und ungefähr dem 0,3-Fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten. Bei den behandelten Weibchen sowie bei den Nachkommen wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität und die Fortpflanzungsparameter festgestellt.

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.
Die Behandlung 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
Diarrhö (bis zu 52,6%), Leukopenie (bis zu 45,8%), bakterielle Infektionen (bis zu 39,9%) und Erbrechen (bis zu 39,1%) zählten zu den häufigsten und/oder schwerwiegendsten Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden in Zusammenhang standen. Zudem ist erwiesen, dass bestimmte Infektionsarten häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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 zugrunde gelegt: 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Aufgrund der beobachteten großen Unterschiede in der Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Transplantationsindikationen ist die Häufigkeit für Patienten mit Nieren-, Leber- und Herztransplantation separat aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen in Studien zur Untersuchung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil bei Erwachsenen und Jugendlichen oder im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung

Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse	**Nierentransplantation**	**Lebertransplantation**	**Herztransplantation**
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Bakterielle Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Pilzinfektionen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Durch Protozoen verursachte Infektionen	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Virale Infektionen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Benigne Neoplasie der Haut	Häufig	Häufig	Häufig
Lymphom	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Lymphoproliferative Erkrankung	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Neoplasie	Häufig	Häufig	Häufig
Hautkrebs	Häufig	Gelegentlich	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erythroblastopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Knochenmarkinsuffizienz	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Ekchymose	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Leukozytose	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Leukopenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Panzytopenie	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Pseudolymphom	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Thrombozytopenie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Azidose	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Hypercholesterinämie	Sehr häufig	Häufig	Sehr häufig
Hyperglykämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hyperkaliämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hyperlipidämie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
	Häufigkeit	Häufigkeit	Häufigkeit
Hypokalziämie	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Hypokaliämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypomagnesiämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypophosphatämie	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Hyperurikämie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Gicht	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Gewichtsverlust	Häufig	Häufig	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen			
Verwirrung	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Depression	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schlaflosigkeit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erregung	Gelegentlich	Häufig	Sehr häufig
Angst	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Abnormes Denken	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Benommenheit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig

erhöhter Muskeltonus	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Parästhesie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Somnolenz	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Tremor	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Konvulsion	Häufig	Häufig	Häufig
Dysgeusie	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Herzerkrankungen			
Tachykardie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Gefäßerkrankungen			
Hypertonie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypotonie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Lymphozele	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Venenthrombose	Häufig	Häufig	Häufig
Vasodilatation	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Bronchiektase	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Interstitielle Lungenerkrankung	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
Pleuraerguss	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Lungenfibrose	Sehr selten	Gelegentlich	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Aufgeblähter Bauch	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Bauchschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Kolitis	Häufig	Häufig	Häufig
Verstopfung	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Verminderter Appetit	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspepsie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ösophagitis	Häufig	Häufig	Häufig
Aufstoßen	Gelegentlich	Gelegentlich	Häufig
Flatulenz	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Gastritis	Häufig	Häufig	Häufig
Nebenwirkung (MedDRA) Systemorganklasse	**Nierentransplantation (n = 991)**	**Lebertransplantation (n = 277)**	**Herztransplantation (n = 289)**
Gastrointestinale Blutung	Häufig	Häufig	Häufig
Gastrointestinales Geschwür	Häufig	Häufig	Häufig
Zahnfleischhyperplasie	Häufig	Häufig	Häufig
Ileus	Häufig	Häufig	Häufig
Geschwürbildung im Mund	Häufig	Häufig	Häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Pankreatitis	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Stomatitis	Häufig	Häufig	Häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Hypogammaglobulinämie	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
Anaphylaktische Reaktionen	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt

Leber- und Gallenerkrankungen			
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	Häufig	Häufig	Häufig
Erhöhter Laktat-Dehydrogenase-Wert im Blut	Häufig	Gelegentlich	Sehr häufig
Erhöhter Leberenzymwert	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hepatitis	Häufig	Sehr häufig	Gelegentlich
Hyperbilirubinämie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ikterus	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Akne	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Alopezie	Häufig	Häufig	Häufig
Exanthem	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypertrophie der Haut	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Arthralgie	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Muskelschwäche	Häufig	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Erhöhter Kreatininwert im Blut	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erhöhter Blut-Harnstoff-Wert	Gelegentlich	Sehr häufig	Sehr häufig
Hämaturie	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Niereninsuffizienz	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Asthenie	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schüttelfrost	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Ödem	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Hernie	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Unwohlsein	Häufig	Häufig	Häufig
Schmerzen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Fieber	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
De-novo-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom (*de novo purine synthesis inhibitors associated acute inflammatory syndrome*)	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Malignome
Patienten, die unter Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich Mycophenolatmofetil, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4). Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen bei der Malignominzidenz. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Zytopenien, einschließlich Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie und Panzytopenie sind bekannte Risiken, die mit Mycophenolatmofetil in Verbindung stehen und zum Auftreten von Infektionen und Blutungen führen oder dazu beitragen können (siehe Abschnitt 4.4). Agranulozytose und Neutropenie wurden berichtet. Deswegen wird eine regelmäßige Überwachung der mit Mycophenolatmofetil behandelten Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Bei mit Mycophenolatmofetil behandelten Patienten gab es Berichte von aplastischer Anämie und Knochenmarkinsuffizienz, davon einige mit tödlichem Ausgang. Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Einzelfälle abnormaler Morphologie neutrophiler Granulozyten, wie die erworbene Pelger-Huët-Anomalie, wurden bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, beobachtet. Diese Veränderungen sind nicht mit einer Funktionseinschränkung der neutrophilen Granulozyten verbunden. Diese Veränderungen können bei Blutuntersuchungen eine „Linksverschiebung“ 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 Mycophenolat in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelten Patienten kongenitale Missbildungen beobachtet, siehe Abschnitt 4.6.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von Mycophenolatmofetil mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Bei Kindern und Erwachsenen ist auch Bronchiektasie berichtet worden.

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Ödeme, einschließlich periphere, Gesichts- und Scrotalödeme wurden während der Zulassungsstudien sehr häufig berichtet. Schmerzen der Skelettmuskulatur, darunter Myalgie und Nacken- und Rückenschmerzen, wurden ebenfalls sehr häufig berichtet.
Ein De-novo-Purinsynthesehemmer assoziiertes akutes inflammatorisches Syndrom wurde aus Erfahrungen nach der Markteinführung als paradoxe proinflammatorische Reaktion beschrieben, die mit Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure assoziiert und durch Fieber, Arthralgie, Arthritis, Muskelschmerzen und erhöhte Entzündungsmarker charakterisiert ist. Fallberichte aus der Literatur zeigten eine rasche Verbesserung nach Absetzen des Arzneimittels.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen wurden in einer klinischen Langzeitstudie beurteilt, in die 33 pädiatrische Nierentransplantationspatienten im Alter von 3 bis 18 Jahren aufgenommen wurden, die zweimal täglich 23 mg/kg orales Mycophenolatmofetil erhielten. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei diesen 33 Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei erwachsenen Transplantatempfängern von soliden Organen.

Ähnliche Beobachtungen wurden in einer anderen klinischen Studie gemacht, in die 100 pädiatrische Nierentransplantationspatienten im Alter von 1 bis 18 Jahren aufgenommen wurden. Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten, die zweimal täglich 600 mg/m^2 bis 1 g/m^2 Mycophenolatmofetil oral erhielten, waren mit denen vergleichbar, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden, die zweimal täglich 1 g Mycophenolatmofetil erhielten. Eine Zusammenfassung der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen ist in der nachfolgenden Tabelle 2 aufgelistet:

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in einer Studie zur Untersuchung von Mycophenolatmofetil bei 100 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten häufger beobachtet wurden (alters- und flächenbezogene Dosierung [600 mg/m^2, bis zu 1 g/m^2 zweimal täglich.])

Nebenwirkung **(MedDRA)** **Systemorganklasse**	**< 6 Jahre (n = 33)**	**6 - 11 Jahre (n = 34)**	**12 - 18 Jahre (n = 33)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig (48,5 %)	Sehr häufig (44,1 %)	Sehr häufig (51,5 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Leukopenie	Sehr häufig (30,3 %)	Sehr häufig (29,4 %)	Sehr häufig (12,1 %)
Anämie	Sehr häufig (51,5 %)	Sehr häufig (32,4 %)	Sehr häufig (27,3 %)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig (87,9 %)	Sehr häufig (67,6 %)	Sehr häufig (30,3 %)
Erbrechen	Sehr häufig (69,7 %)	Sehr häufig (44,1 %)	Sehr häufig (36,4 %)

Basierend auf begrenzten Untergruppe-Daten (d. h. 33 von 100 Patienten) wurde eine höhere Inzidenz von schwerer Diarrhö (häufig, 9,1 %) und Candida mucocutane (sehr häufig, 21,2 %) bei Kindern unter 6 Jahren festgestellt, verglichen mit der älteren pädiatrischen Kohorte, in der keine Fälle von schwerer Diarrhö (0,0 %) und Candida mucocutane (häufig, 7,5 %) gemeldet wurden.

Die Überprüfung der verfügbaren medizinischen Literatur über pädiatrische Leber- und Herztransplantationspatienten zeigt, dass Art und Häufigkeit der gemeldeten Nebenwirkungen mit denen übereinstimmen, die bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten nach einer Nierentransplantation beobachtet wurden.

Sehr begrenzte Daten nach der Markteinführung deuten auf eine höhere Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen bei Patienten unter 6 Jahren im Vergleich zu älteren Patienten hin (siehe Abschnitt 4.4):

- Lymphome und andere bösartige Erkrankungen, insbesondere lymphoproliferative Posttransplantationsstörungen bei Herztransplantationspatienten
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphhsystems, einschließlich Anämie und Neutropenie, bei Herztransplantationspatienten unter 6 Jahren im Vergleich zu älteren Patienten und im Vergleich zu pädiatrischen Leber-/Nierentransplantatempfängern
- gastrointestinale Störungen, einschließlich Diarrhö und Erbrechen.

Nierentransplantationspatienten unter 2 Jahren können im Vergleich zu älteren Patienten ein höheres Risiko für Infektionen und Atemwegserkrankungen aufweisen. Diese Daten sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da es nur eine sehr begrenzte Anzahl von Berichten nach der Markteinführung über dieselben Patienten gibt, die an mehreren Infektionen leiden.

Im Falle von Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Dosisreduktion oder -unterbrechung in Betracht gezogen werden, wenn dies als klinisch notwendig erachtet wird.

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

Meldung des Verdachts auf Neben-wirkungen
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: http://www.bfarm.de, anzuzeigen..

4.9 Überdosierung

Berichte zu Überdosierungen mit Mycophenolatmofetil wurden von klinischen Studien und nach Markteinführung erhalten. Bei der überwiegenden Mehrheit dieser Fälle wurden entweder keine Nebenwirkungen gemeldet oder sie entsprachen dem bekannen Sicherheitsprofil des Arzneimittels

und hatten einen günstigen Ausgang. Allerdings wurden in der Zeit nach der Markteinführung vereinzelte schwerwiegende Nebenwirkungen, darunter ein Todesfall, beobachtet.

Es wird erwartet, dass eine Überdosierung von Mycophenolatmofetil möglicherweise zu der übermäßigen Suppression des Immunsystems führt und die Infektionsanfälligkeit sowie Knochenmarksuppression erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Falls eine Neutropenie auftritt, sollte die Behandlung mit Mycophenolatmofetil unterbrochen oder die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist nicht zu erwarten, dass Hämodialyse klinisch signifikante Mengen von MPA oder MPAG eliminiert. Gallensäure-Austauscherharze wie Colestyramin, können MPA durch Verminderung der enterohepatischen Rezirkulation des Arzneimittels eliminieren (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA06

Wirkmechanismus
Mycophenolatmofetil ist ein 2-Morpholinoethylester von Mycophenolsäure (MPA). MPA ist ein wirksamer, selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den De-novo-Weg der Guanosine-Nucleotidsynthese ohne in die DNA eingegliedert zu werden. Da die Proliferation der T- und B-Lymphozyten stark von der De-novo-Synthese von Purinen abhängig ist, während andere Zellarten Salvage-Pathways benutzen können, hat MPA stärkere zytostatische Wirkungen auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

Neben der Hemmung von IMPDH und dem daraus resultierenden Mangel an Lymphozyten beeinflusst MPA auch entscheidende zelluläre Kontrollpunkte (Checkpoints), die für die metabolische Programmierung der Lymphozyten verantwortlich sind. Anhand von humanen CD4+ T-Zellen wurde gezeigt, dass MPA die Transkriptionsaktivitäten in Lymphozyten von einem proliferativen Zustand auf katabole Prozesse verschiebt, die für den Stoffwechsel und das Überleben relevant sind, was zu einem anergischen Zustand der T-Zellen führt. Dabei reagieren die Zellen nicht mehr auf ihr spezifisches Antigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach der oralen Verabreichung ist Mycophenolatmofetil einer raschen und extensiven Absorption ausgesetzt sowie der vollständigen präsystemischen Metabolisierung in den aktiven Metaboliten, MPA. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßung nach Nierentransplantation gezeigt wurde, korreliert die immunsuppressive Aktivität von Mycophenolatmofetil mit der MPA-Konzentration. Die mittlere Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mycophenolatmofetil, basierend auf der AUC von MPA, beträgt 94% im Vergleich zu intravenös verabreichtem Mycophenolatmofetil. Nahrungsmittel haben keine Auswirkung auf das Ausmaß der Absorption (MPA AUC) von Mycophenolatmofetil, wenn es in Dosierungen von 1,5 g zweimal täglich an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Allerdings war die C_{max} von MPA in der Gegenwart von Nahrungsmitteln um 40% reduziert. Mycophenolatmofetil ist nach oraler Verabreichung im Plasma nicht systemisch messbar.

Verteilung
Infolge des enterohepatischen Kreislaufs werden normalerweise ungefähr 6–12 Stunden nach der Verabreichung sekundäre Zunahmen der Plasmakonzentrationen von MPA beobachtet. Eine Reduzierung der AUC von MPA um ca. 40% wird mit der gleichzeitigen Verabreichung von Colestyramin (4 g dreimal täglich) assoziiert, was auf einen bedeutenden Umfang des

enterohepatischen Kreislaufs hinweist. In klinisch relevanten Konzentrationen ist MPA zu 97 % an Plasmaalbumin gebunden.
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 Post-transplantationsphase (3 – 6 Monate nach Transplantation).

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

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

Die Verteilung von MPA ist von verschiedenen Transportern abhängig. Organo-Anion-Transporter-Polypeptide (OATPs) und das *multidrug resistance associated protein 2* (MRP2) sind an der MPA-Verteilung beteiligt; OATP-Isoformen, *MRP2 und breast cancer resistance protein* (BCRP) sind Transporter, die mit der Gallenausscheidung der Glucuronide in Verbindung gebracht werden. Das *multidrug resistance protein 1* (MDR1) kann auch MPA transportieren, aber dessen Einfluss scheint auf den Absorptionsprozess beschränkt zu sein. In der Niere interagieren MPA und deren Metabolite wirksam mit den Organo-Anion-Transportern der Niere.

Der enterohepatische Kreislauf stört die genaue Bestimmung der Dispositionsparameter von MPA; es können nur scheinbare Werte angegeben werden. Bei gesunden Probanden und Patienten mit Autoimmunerkrankungen wurden ungefähre Clearance-Werte von 10,6 l/h bzw. 8,27 l/h und Halbwertszeiten von 17 h beobachtet. Bei Transplantationspatienten waren die mittleren Clearance-Werte höher (Bereich 11,9 - 34,9 l/h) und die mittleren Halbwertszeiten kürzer (5 – 11 h), wobei es kaum Unterschiede zwischen Nieren-, Leber- oder Herztransplantationspatienten gab. Bei den jeweiligen Patienten variieren diese Eliminationsparameter abhängig von der Art der gleichzeitigen Behandlung mit anderen Immunsuppressiva, Zeit nach der Transplantation, Plasmaalbumin-Konzentration und Nierenfunktion. Diese Faktoren erklären, warum bei gleichzeitiger Verabreichung von Mycophenolatmofetil mit Ciclosporin eine reduzierte Exposition gegenüber Mycophenolat beobachtet wird (siehe Abschnitt 4.5) und warum die Plasmakonzentrationen im Laufe der Zeit tendenziell ansteigen, verglichen mit den Konzentrationen, die unmittelbar nach der Transplantation beobachtet werden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz
In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) war die mittlere MPA-AUC bei Probanden mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m^2) um 28-75% höher als die mittlere AUC normaler gesunder Personen oder Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Die mittlere MPAG-AUC einer Einzeldosis bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz war 3- bis 6-mal größer als bei Patienten mit leichter

Niereninsuffizienz oder normalen gesunden Probanden, was mit der bekannten Nierenausscheidung von MPAG übereinstimmend ist. Die Mehrfachdosierung von Mycophenolatmofetil an Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht. Für Herz- oder Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Verzögerte Funktion des Nierentransplantats
Bei Patienten mit verzögerter Funktion des Nierentransplantats nach der Verpflanzung war die mittlere MPA-AUC (0-12h) vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation ohne verzögerte Transplantatfunktion. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC (0-12h) war 2- bis 3-mal größer als bei Patienten nach der Transplantation ohne verzögerte Transplantatfunktion. Bei Patienten mit verzögerter Funktion des Nierentransplantats kann eine vorübergehende Zunahme der freien Fraktion und der Plasmakonzentration von MPA auftreten. Eine Dosisanpassung von Mycophenolatmofetil scheint nicht erforderlich zu sein.

Leberfunktionsstörung
Bei Versuchspersonen mit Alkoholzirrhose waren die Glucuronidierungsprozesse von MPA in der Leber durch die Leberparenchymerkrankung relativ unbeeinflusst. Der Einfluss der Lebererkrankung auf diesen Prozess hängt wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab. Lebererkrankungen mit überwiegender Schädigung der Galle, wie primäre biliäre Zirrhose, können jedoch eine andere Auswirkung haben.

Kinder und Jugendliche
Bei 33 pädiatrischen Nierentransplantatempfängern wurde festgestellt, dass die Dosis, die voraussichtlich zu einer MPA-$AUC_{0\text{-}12h}$ führt, die der Zielexposition von 27,2 h µg/ml am nächsten kommt, 600 mg/m^2 betrug und, dass die auf Basis der geschätzten KOF berechneten Dosen die interindividuelle Variabilität (Variationskoeffizient [VK]) um etwa 10 % reduzierten. Daher ist eine auf der KOF-basierte Dosierung einer Körpergewicht-basierten Dosierung vorzuziehen.

Bei bis zu 55 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten (im Alter von 1 bis 18 Jahren), denen oral zweimal täglich 600 mg/m^2 bis zu 1 g/m^2 Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, wurden die pharmakokinetischen Parameter ausgewertet. Mit dieser Dosis wurden ähnliche MPA-AUC-Werte erreicht wie bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, welche gemäß nachfolgender Tabelle 3 Mycophenolatmofetil in einer Dosis von zweimal täglich 1 g in der frühen und späten Posttransplantationsphase erhielten. Die MPA-AUC-Werte waren in der frühen und späten Posttransplantationsphase in pädiatrischen Altersgruppen ähnlich.

An einer offenen Studie zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil zum Einnehmen bei Kindern und Jugendlichen mit Lebertransplantation, die gleichzeitig mit Ciclosporin und Corticosteroiden behandelt wurden, nahmen 7 auswertbare Patienten teil. Es wurde die Dosis geschätzt, mit der voraussichtlich eine Exposition von 58 h·mg/l in der stabilen Phase nach der Transplantation erreicht werden kann. Die mittlere ± SD (*standard deviation* – Standardabweichung) $AUC_{0\text{-}12}$ (angepasst an eine Dosis von 600 mg/m^2) betrug 47,0 ± 21,8 h·mg/l, die angepasste C_{max} betrug 14,5 ± 4,21 mg/l, bei einer medianen Zeit bis zur maximalen Konzentration von 0,75 h. Um die Ziel-$AUC_{0\text{-}12}$ von 58 h·mg/l in der späten Posttransplantationsphase zu erreichen, wäre daher in der Studienpopulation eine Dosis im Bereich von 740 – 806 mg/m^2 zweimal täglich erforderlich gewesen.

Ein Vergleich der dosisnormalisierten (auf 600 mg/m^2) MPA-AUC-Werte von 12 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten im Alter von unter 6 Jahren 9 Monate nach der Transplantation mit den Werten von 7 pädiatrischen Lebertransplantationspatienten [medianes Alter 17 Monate (Bereich: 10 – 60 Monate bei Aufnahme)] 6 und mehr Monate nach der Transplantation ergab, dass bei gleicher Dosis die AUC-Werte bei den pädiatrischen Leberpatienten im Durchschnitt 23 % niedriger waren als bei den pädiatrischen Nierenpatienten. Dies steht im Einklang mit der Notwendigkeit einer höheren Dosierung bei erwachsenen Lebertransplantationspatienten im Vergleich zu erwachsenen Nierentransplantationspatienten, um die gleiche Exposition zu erreichen.

Bei erwachsenen Transplantationspatienten, denen die gleiche Dosis Mycophenolatmofetil verabreicht wird, ist die MPA-Exposition bei Nierentransplantations- und Herztransplantationspatienten vergleichbar. Entsprechend der festgestellten Vergleichbarkeit der MPA-Exposition bei pädiatrischen Nierentransplantationspatienten und erwachsenen Nierentransplantationspatienten bei den jeweils zugelassenen Dosen konnte gezeigt werden, dass die MPA-Exposition bei der empfohlenen Dosierung bei pädiatrischen Herztransplantationspatienten und erwachsenen Herztransplantationspatienten vergleichbar sein wird.

Tabelle 3: Mittlere berechnete MPA-PK-Parameter nach Alter und Zeit nach der Transplantation (Niere)

Altersgruppe (n)		**Angepasste C_{max} mg/l[A] mittlere ± SD**	**Angepasste AUC_{0-12} h·mg/l mittlere ± SD (KI)[A]**
Tag 7			
< 6 J	(17)	13,2 ± 7,16	27,4 ± 9,54 (22,8 - 31,9)
6 - < 12 J	(16)	13,1 ± 6,30	33,2 ± 12,1 (27,3 - 39,2)
12 - 18 J	(21)	11,7 ± 10,7	26,3 ± 9,14 (22,3 - 30,3)[D]
p-Wert[B]		-	-
< 2 J[C]	*(6)*	*10,3 ± 5,80*	*22,5 ± 6,68 (17,2 - 27,8)*
> 18 J	(141)		27,2 ± 11,6
Monat 3			
< 6 J	(15)	22,7 ± 10,1	49,7 ± 18,2
6 - < 12 J	(14)[E]	27,8 ± 14,3	61,9 ± 19,6
12 - 18 J	(17)	17,9 ± 9,57	53,6 ± 20,2[F]
p-Wert[B]		-	-
< 2 J[C]	*(4)*	*23,8 ± 13,4*	*47,4 ± 14,7*
> 18 J	(104)		50,3 ± 23,1
Monat 9			
< 6 J	(12)	30,4 ± 9,16	60,9 ± 10,7
6 - < 12 J	(11)	29,2 ± 12,6	66,8 ± 21,2
12 - 18 J	(14)	18,1 ± 7,29	56,7 ± 14,0
p-Wert[B]		0,004	-
< 2 J[C]	*(4)*	*25,6 ± 4,25*	*55,8 ± 11,6*
> 18 J	(70)		53,5 ± 18,3

AUC_{0-12h} = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (*Area under the concentration-time curve*) vom Zeitpunkt null bis 12 h; KI = Konfidenzintervall; C_{max} = maximale Konzentration; MPA = Mycophenolsäure; SD = Standardabweichung (*standard deviation*); n = Anzahl der Patienten; J = Jahr.

[A] In den pädiatrischen Altersgruppen sind C_{max} und AUC_{0-12h} an eine Dosis von 600 mg/m² (95-%-Konfidenzintervalle (Kls) nur für AUC_{0-12h} Tag 7) angepasst, in der Gruppe der Erwachsenen ist AUC_{0-12h} an eine Dosis von 1 g angepasst.

[B] p-Wert stellt den kombinierten p-Wert für die drei wichtigsten pädiatrischen Altersgruppen dar und wird nur angegeben, wenn er signifikant ist ($p < 0,05$).

[C] Die < 2-J-Gruppe stellt eine Untergruppe der < 6-J-Gruppe dar: es wurden keine statistischen Vergleiche gemacht.

[D] n = 20.

[E] Die Daten eines Patienten waren aufgrund eines Probenahmefehlers nicht verfügbar.

[F] n = 16.

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 gleichzeitig Mycophenolatmofetil (1 g zweimal täglich) und kombinierte orale Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol (0,02 mg bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 mg bis 0,20 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 mg bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden, und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinander folgenden Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von Mycophenolatmofetil auf die ovulationshemmende Wirkung oraler Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von Luteinisierungshormon (LH), follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Progesteron waren nicht wesentlich beeinträchtigt. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß beeinflusst (siehe auch Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In experimentellen Modellen war Mycophenolatmofetil nicht tumorerzeugend. Die höchste Dosis, die in den Tierstudien zur Kanzerogenität geprüft wurde, ergab ungefähr die 2-bis 3-fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder C_{max}) dessen, was bei Nierentransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 2 g/Tag beobachtet wurde und die 1,3- bis 2-fache systemische Verfügbarkeit (AUC oder C_{max}) dessen, was bei Herztransplantationspatienten nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag beobachtet wurde.

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

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

Die hämatopoetischen und lymphoiden Systeme waren die Organe, die in den Toxikologiestudien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Erscheinungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der empfohlenen Dosis von 2 g/Tag für Nierentransplantationspatienten entsprach oder niedriger war. Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden bei Hunden bei einer systemischen Verfügbarkeit beobachtet, die der empfohlenen klinischen Dosis entsprach oder niedriger war. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen in Verbindung mit Dehydratisierung wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (systemische Verfügbarkeit entsprach der nach Gabe der klinischen Dosis bzw. war größer). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den Nebenwirkungen übereinzustimmen, die in klinischen Studien beim Menschen beobachtet wurden. Dadurch liegen nun für die Patienten maßgebliche Ergebnisse zur Verträglichkeit vor (siehe Abschnitt 4.8).

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (*Environmental risk assessment* [ERA])
Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass der Wirkstoff MPA durch Uferfiltration ein Risiko für das Grundwasser darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mycophenolat Mofetil Accord 500mg Filmtabletten:

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K-90)
Hyprolose
Talkum
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen (II,III)-oxid (E172)
Gereinigtes Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg Filmtabletten sind in Blisterpackungen mit 50, 150 und 250 Tabletten erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Mycophenolat Mofetil 500 mg Filmtabletten sind in opak weißen PVC/PVdC-Aluminium Blistern in einem Umkarton zusammen mit einer Packungsbeilage verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

68618.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14 April 2010
Datum der Verlängerung der Zulassung: 11. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

07/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig