

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg Film-tabletten

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 „AHL“ auf der einen Seite und „500“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Anwendung bei Nierentransplantat:

Erwachsene: Die orale Mycophenolatmofetil-Therapie sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden. Für Nierentransplantationspatienten beträgt die empfohlene Dosis 1 g zweimal täglich (Tagesdosis: 2 g).

Kinder und Jugendliche (2–18 Jahre alt): Die empfohlene Dosis Mycophenolatmofetil beträgt 600 mg/m² zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g). Mycophenolatmofetil 500 mg Tabletten in einer Dosierung von 1 g zweimal täglich (Tagesdosis: 2 g) sollten nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m² verordnet werden. 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.

Kinder (< 2 Jahre): Für Kinder unter 2 Jahren liegen begrenzte Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vor. Diese sind unzureichend, um Dosierungsempfehlungen zu machen und daher wird die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung bei Herztransplantat:

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

Kinder: Für pädiatrische Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei Lebertransplantat:

Erwachsene: Mycophenolatmofetil sollte nach einer Lebertransplantation für die ersten 4 Tage intravenös verabreicht werden. Danach, sobald dies vertragen wird, sollte die orale Gabe von Mycophenolatmofetil eingeleitet werden. Bei Lebertransplantationspatienten beträgt die empfohlene orale Dosis 1,5 g zweimal täglich (Tagesdosis: 3 g).

Kinder: Für pädiatrische Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre): 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.

Anwendung bei Niereninsuffizienz: Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) 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.

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

Behandlung während Abstoßungsereignissen: MPA (Mycophenolsäure) ist der aktive Metabolit von Mycophenolatmofetil. Eine renale Transplantatabstoßung führt nicht zu Änderungen der Pharmakokinetik von MPA; Dosisreduzierung oder Unterbrechung der Behandlung mit Mycophenolatmofetil ist nicht notwendig. Es besteht kein Grund für eine Dosisanpassung von Mycophenolatmofetil nach Abstoßung eines Herztransplantats. Pharmakokinetische Daten bei Abstoßung eines Lebertransplantats liegen nicht vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Mycophenolatmofetil oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile wurde festgestellt. Daher ist Mycophenolatmofetil bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Mycophenolatmofetil ist bei stillenden Frauen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

Für Informationen zur Anwendung in der Schwangerschaft und zur erforderlichen Kontrazeption siehe Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Patienten, die Mycophenolatmofetil erhalten, sollten angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion, unerwartete Blutergüsse, Blutungen oder andere Manifestationen einer Knochenmarkdepression sofort zu berichten.

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 Leukoencephalopathie (PML)) ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung sind bei Virus-trägern 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.

Patienten, die Mycophenolatmofetil erhalten, sollten bezüglich Neutropenie überwacht werden, die auf Mycophenolatmofetil 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 × 10³/μl), kann es angebracht sein, die Behandlung mit Mycophenolatmofetil zu unterbrechen oder abbrechen.

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 ist nicht bekannt.

mus 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 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.

Da Mycophenolatmofetil mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen des Verdauungssystems, einschließlich seltener Fälle gastrointestinaler Ulzeration, Hämorrhagie und Perforation, assoziiert wurde, sollte Mycophenolatmofetil bei Patienten mit aktiver schwerer Erkrankung des Verdauungstrakts mit Vorsicht verabreicht werden.

Mycophenolatmofetil ist ein IMPDH-(Inosinmonophosphat-Dehydrogenase)Hemmer. Daher sollte es aus theoretischen Gründen bei Patienten mit seltener genetisch bedingter Defizienz des Enzyms Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT) wie Lesch-Nyhan und Kelley-Seegmiller-Syndrom vermieden werden.

Es wird empfohlen, Mycophenolatmofetil nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Verabreichung nicht untersucht wurde.

Im Hinblick auf die erhebliche Verringerung der AUC (Fläche unter der Konzentrationszeitkurve) von MPA durch Cholestyramin, ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Mycophenolatmofetil mit Arzneimitteln, die den enterohepatischen Kreislauf beeinträchtigen, Vorsicht geboten, da potenziell die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil reduziert werden kann.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg Filmtabletten mit Antazida, wie z. B. Magnesium- und Aluminiumhydroxid, und Protonenpumpeninhibitoren, einschließlich Lansoprazol und Pantoprazol, wurde eine verringerte Mycophenolsäure-Exposition beobachtet. Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens von Transplantatabstoßungen oder Transplantatverlusten zwischen Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg Filmtabletten und Protonenpumpeninhibitoren und Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg Filmtabletten 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 Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg Filmtabletten mit Magnesium- und Aluminiumhydroxid weitaus geringer war als bei gleichzeitiger Anwendung von Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg Filmtabletten mit Protonenpumpeninhibitoren.

Cholestyramin: Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 1,5 g Mycophenolatmofetil an normale gesunde Probanden, die vier Tage lang mit dreimal täglich 4 g Cholestyramin vorbehandelt worden waren, ging die AUC von MPA um 40 % zurück (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Aufgrund des Potentials die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil zu reduzieren, ist bei der gleichzeitigen Verabreichung Vorsicht geboten.

Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinträchtigen: Bei Arzneimitteln, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, ist, aufgrund ihres Potenzials die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil zu reduzieren, 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 Ciclosporin abgebrochen wird.

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.

vir zu beachten und die Patienten sorgfältig zu überwachen.

Orale Kontrazeptiva: Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurden durch die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinträchtigt (siehe 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.

Sirolimus: Bei Nierentransplantationspatienten führte die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil und CsA zu einer reduzierten MPA-Exposition um 30–50 %, verglichen mit Patienten, welche die Kombination Sirolimus und ähnliche Dosen von Mycophenolatmofetil erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Sevelamer: Eine Verringerung der C_{max} und AUC_{0-12} 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.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol: Auf die Bioverfügbarkeit von MPA wurden keine Auswirkungen beobachtet.

Norfloxacin und Metronidazol: Bei gesunden Versuchspersonen wurden keine signifikanten Wechselwirkungen beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil zusammen mit Norfloxacin und Metronidazol zeitlich getrennt verabreicht wurde. Nach einer Einzeldosis von Mycophenolatmofetil reduzieren Norfloxacin und Metronidazol in Kombination jedoch die MPA-Exposition um ungefähr 30 %.

Ciprofloxacin und Amoxicillin plus Clavulansäure: In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um ca. 50 % berichtet. Dieser Effekt tendierte während einer andauernden Antibiotikagabe dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach ihrem 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 Mycophenolat Mofetil Accord nicht notwendig sein. Während der Kombinationstherapie und für kurze Zeit nach der Antibiotikabehandlung sollte

jedoch eine intensive klinische Kontrolle erfolgen.

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 Patienten, 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).

Sonstige Wechselwirkungen: Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid mit Mycophenolatmofetil bei Affen erhöht die Plasma-AUC von MPAG um das Dreifache. Daher können andere Substanzen, die bekanntermaßen in den Nierentubuli ausgeschieden werden, mit MPAG konkurrieren und somit die Plasmakonzentrationen von MPAG oder der anderen Substanz, die der tubulären Sekretion ausgesetzt ist, erhöhen.

Lebendimpfstoffe: Lebendimpfstoffe sollten nicht an Patienten mit einer geschwächten Immunantwort verabreicht werden. Die Antikörperreaktion auf andere Impfstoffe kann vermindert sein (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es wird empfohlen, dass die Therapie mit Mycophenolatmofetil erst dann eingeleitet wird, wenn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt. Eine wirksame Kontrazeption muss vor Beginn der Mycophenolatmofetil-Therapie, während der Therapie und für sechs Wochen nach Beendigung der Therapie angewandt werden (siehe Abschnitt 4.5). Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass Sie ihren Arzt sofort benachrichtigen müssen, falls sie schwanger geworden sind.

Die Anwendung von Mycophenolatmofetil während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und sollte auf Fälle beschränkt werden, bei denen keine geeignete alternative Behandlung mehr zur Verfügung steht. Bei schwangeren Frauen sollte Mycophenolatmofetil nur dann angewandt werden, wenn der mögliche Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt. Zur Anwendung von Mycophenolatmofetil bei schwangeren Frauen liegen begrenzte Daten vor. Jedoch wurde über kongenitale Missbildungen einschließlich Missbildungen der Ohren, d. h. abnormal geformte oder fehlende Ohrmuschel oder abnormal geformtes oder fehlendes Mittelohr, bei Kindern von Patientinnen berichtet, die während der Schwangerschaft mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. Bei Patientinnen, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, wurden Fälle von Spontan-geburten berichtet. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Es wurde gezeigt, dass Mycophenolatmofetil in der Muttermilch laktierender Ratten ausgeschieden wird. Es ist nicht bekannt, ob diese Substanz auch beim Menschen in der Muttermilch ausgeschieden wird. Aufgrund des Potenzials schwerer unerwünschter Reaktionen von Mycophenolatmofetil bei gestillten Säuglingen, ist Mycophenolatmofetil bei stillenden Müttern kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Das pharmakodynamische Profil und die beobachteten unerwünschten Reaktionen weisen daraufhin, dass ein Einfluss unwahrscheinlich ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind während klinischer Studien aufgetreten:

Die häufigsten Nebenwirkungen assoziiert mit der Verabreichung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden umfassen Diarrhö, Leukopenie, Sepsis sowie Erbrechen; es gibt auch Hinweise auf eine größere Häufigkeit bestimmter Infektionsarten (siehe Abschnitt 4.4).

Malignitäten:

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 4.4). 0,6 % der Patienten, die Mycophenolatmofetil (2 g oder 3 g täglich) in Kombination mit anderen immunsuppressiven Mitteln in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2 g Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten erhielten und mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden, entwickelten lymphoproliferative Erkrankungen oder Lymphome. Nicht-Melanom-Hautkarzinome traten bei 3,6 % der Patienten auf; andere Arten von Malignität entstanden bei 1,1 % Patienten. Sicherheitsdaten über drei Jahre bei Nieren- und Herztransplantationspatienten erwiesen im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen der Inzidenz von Malignität. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens ein Jahr aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

Opportunistische Infektionen:

Alle Transplantationspatienten sind einem erhöhten Risiko opportunistischer Infektionen ausgesetzt; das Risiko steigt mit der Gesamtbelastung durch immunsuppressive Mittel (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen bei Patienten, die Mycophenolatmofetil (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen Immunsuppressiva in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2 g Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten erhielten und mindestens ein Jahr nachbeobachtet wurden, waren mukokutane Candidose, Cyto-

megalovirus (CMV)-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5 %.

Kinder und Jugendliche (2 – 18 Jahre alt):

Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen in einer klinischen Studie, die 92 pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren umfasste, denen zweimal täglich oral 600 mg/m² verabreicht wurde, ähnelten im Allgemeinen denen, die bei erwachsenen Patienten, die zweimal täglich 1 g Mycophenolatmofetil erhielten, beobachtet wurden. Allerdings traten die folgenden therapiebedingten Nebenwirkungen im Vergleich zu Erwachsenen in der pädiatrischen Patientengruppe, vor allem bei Kindern unter 6 Jahren, häufiger auf: Diarrhö, Sepsis, Leukopenie, Anämie und Infektionen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) können infolge der Immunsuppression generell einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen ausgesetzt sein. Bei älteren Patienten, die Mycophenolatmofetil im Rahmen einer immunsuppressiven Kombinationstherapie erhalten, kann im Vergleich zu jüngeren Patienten ein erhöhtes Risiko für bestimmte Infektionen (einschließlich eines invasiven Gewebefalls durch das Cytomegalovirus) sowie mögliche gastrointestinale Blutungen und Lungenödeme bestehen.

Andere Nebenwirkungen:

Nebenwirkungen, die wahrscheinlich oder möglicherweise mit Mycophenolatmofetil im Zusammenhang stehen und in kontrollierten klinischen Studien bei ≥ 1/10 und bei ≥ 1/100 bis < 1/100 der mit Mycophenolatmofetil behandelten Nieren- (2 g Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten gemeldet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Wahrscheinlich oder möglicherweise mit Mycophenolatmofetil verbundene Nebenwirkungen, die bei Patienten beschrieben wurden, die in klinischen Nieren-, Herz- und Lebertransplantationsstudien mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden behandelt wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)
unbekannt	(kann anhand der verfügbaren Daten nicht beurteilt werden).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach der Markteinführung festgestellt:

Die Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung von Mycophenolatmofetil berichtet wurden, sind vergleichbar mit denen, die in den kontrollierten Nieren-, Herz- und Lebertransplantationsstudien beobachtet wurden. Weitere Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung beschrieben wurden,

MYCOPHENOLAT MOFETIL ACCORD 500 mg



Systemorganklasse		Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Sepsis, gastrointestinale Candidose, Harnwegsinfektion, Herpes simplex, Herpes zoster
	Häufig	Lungenentzündung, Influenza, Infektion der Atemwege, Candidose der Atemwege, gastrointestinale Infektion, Candidose, Gastroenteritis, Infektion, Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, pilzbedingte Dermatitis, Candidose der Haut, vaginale Candidose, Rhinitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig	–
	Häufig	Hautkrebs, benigne Neoplasie der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
	Häufig	Panzytopenie, Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Azidose, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hypomagnesiämie, Hypokalziämie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypophosphatämie, Hyperurikämie, Gicht, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Erregung, Verwirrung, Depression, Angst, abnormes Denken, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	–
	Häufig	Konvulsionen, Hypertonie, Tremor, Somnolenz, pseudomyasthenisches Syndrom, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusia
Herzerkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Hypotonie, Hypertonie, Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	–
	Häufig	Pleuraerguss, Dyspnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Magen-Darm-Blutungen, Peritonitis, Ileus, Colitis, Magengeschwür, Duodenalgeschwür, Gastritis, Ösophagitis, Stomatitis, Verstopfung, Dyspepsie, Flatulenz, Aufstoßen
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Hepatitis, Ikterus, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	–
	Häufig	Hypertrophie der Haut, Exanthem, Akne, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Gelenkschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	–
	Häufig	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	–
	Häufig	Ödeme, Fieber, Schüttelfrost, Schmerzen, Unwohlsein, Asthenie
Untersuchungen	Sehr häufig	–
	Häufig	Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhte Kreatininwerte im Blut, erhöhte Laktat-Dehydrogenase-Werte im Blut, erhöhte Blut-Harnstoff-Werte, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Gewichtsverlust

Anmerkung: 501 (2 g Mycophenolatmofetil täglich), 289 (3 g Mycophenolatmofetil täglich) und 277 (2 g intravenös/3 g Mycophenolatmofetil täglich) Patienten wurden in Phase III-Studien zur Prävention einer Abstoßung nach Nieren-, Herz- bzw. Lebertransplantation behandelt.

sind nachfolgend beschrieben, mit Angabe der Häufigkeit in Klammern, falls bekannt.

Gastrointestinale Erkrankungen:

Zahnfleischhyperplasie ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Colitis einschließlich Cytomegalovirus-Colitis, ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Pankreatitis ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und Atrophie der Villi intestinales.

Erkrankungen in Verbindung mit der Immunsuppression:

Ernsthafte lebensbedrohliche Infektionen einschließlich Meningitis, Endocarditis, Tuberkulose und atypische Mykobakterieninfektion. Bei Patienten wurden unter Behandlung mit Immunsuppressiva einschließlich Mycophenolatmofetil Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie Fälle einer progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML) in Verbindung mit einer JC-Virus-Infektion berichtet. Agranulozytose ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) und Neutropenie wurden berichtet, weswegen die regelmäßige Überwachung der Patienten, die Mycophenolatmofetil einnehmen, angeraten wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, gab es Berichte von Fällen aplastischer Anämie und Knochenmarkdepression, von denen einige tödlich waren.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil 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 ungenügenden Funktion der neutrophilen Granulozyten verbunden. Diese Veränderungen können bei Blutuntersuchungen eine „Linksverschiebung“ in der Reifung der neutrophilen Granulozyten vermuten lassen, die bei immunsupprimierten Patienten, wie Patienten, die Mycophenolat Mofetil erhalten, versehentlich als Infektion interpretiert werden kann.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von Mycophenolat Mofetil mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelberichte über interstitielle Lungenkrankungen und Lungenfibrosen, wovon einige mit tödlichem Ausgang waren.

Hypersensibilität:

Hypersensibilitätsreaktionen, einschließlich angioneurotischer Ödeme und anaphylaktischer Reaktionen wurden berichtet.

Kongenitale Erkrankungen: Für weitere Angaben siehe Abschnitt 4.6.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte zu Überdosierungen mit Mycophenolatmofetil wurden von klinischen Studien und nach Markteinführung erhalten. In vielen dieser Fälle wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet. In den Überdosierungsfällen, von denen unerwünschte Ereignisse berichtet wurden, fallen diese Ereignisse innerhalb des bekannten Sicherheitsprofils des Arzneimittels.

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 Cholestyramin, 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 Denovosynthese von Purinen abhängig ist, während andere Zellarten Salvage-Pathways benutzen können, hat MPA stärkere zytostatische Wirkungen auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

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 Verab-

reichung 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 Cholestyramin (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.

Biotransformation

MPA wird hauptsächlich durch Glucuronyltransferase metabolisiert, um das phenolische Glucuronid von MPA (MPAG) zu bilden, welches pharmakologisch nicht aktiv ist.

Elimination

Eine vernachlässigbare Menge der Substanz wird als MPA (< 1 % der Dosis) im Urin ausgeschieden. Oral verabreichtes radioaktiv markiertes Mycophenolatmofetil resultierte in der vollständigen Wiedergewinnung der verabreichten Dosis. Dabei wurden 93 % der verabreichten Dosis im Urin und 6 % in den Fäzes wiedergefunden. 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 (> 100 µg/ml) jedoch, werden geringe Mengen von MPAG entfernt.

In der frühen Posttransplantationsphase (< 40 Tage nach Transplantation) waren die mittleren MPA-AUCs der Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten im Vergleich zu der späten Posttransplantationsphase (3–6 Monate nach der Transplantation) um ca. 30 % und die C_{max} um ca. 40 % niedriger.

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 m²) um 28–75 % höher als die mittlere AUC normaler gesunder Personen oder Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Allerdings war die mittlere MPAG-AUC einer Einzeldosis bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 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 Plas-

ma-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 (2–18 Jahre alt):

Die pharmakokinetischen Parameter wurden bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten bewertet, denen 600 mg/m² Mycophenolatmofetil zweimal täglich oral verabreicht wurde. Mit dieser Dosis wurden ähnliche MPA-AUC-Werte erzielt, wie bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, die Mycophenolatmofetil in einer Dosis von 1 g zweimal täglich in der frühen und späten Posttransplantationsphase erhielten. Die MPA-AUC-Werte waren in der frühen und späten Posttransplantationsphase in allen Altersgruppen vergleichbar.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

Bei älteren Patienten wurde das pharmakokinetische Verhalten von Mycophenolatmofetil nicht ausdrücklich untersucht.

Orale Kontrazeptiva:

Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.5). 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 0,15 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 mg bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden, und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinander folgenden Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von Mycophenolatmofetil auf die ovulationshemmende Wirkung oraler Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von Luteinisierungshormon (LH), folikelfestimulierendem Hormon (FSH) und Progesteron waren nicht wesentlich beeinträchtigt.

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 empfohle-

nen 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.

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 bei Nierentransplantationspatienten und dem 1,3- bis 2-fachen der empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag bei Herztransplantationspatienten. In einer Studie zur weiblichen Fertilität und Reproduktion bei Ratten, verursachten orale Dosen von 4,5 mg/kg/Tag bei den Nachkommen der ersten Generation Missbildungen (einschließlich Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus), 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- oder die Reproduktionsparameter festgestellt.

In Teratologiestudien 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 entsprach 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mycophenolat Mofetil Accord 500 mg Filmtabletten:

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

Tablettenüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen (II,III)-oxid (E 172)

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 500 mg Filmtabletten: 1 Packung enthält 50 Tabletten (in Blisterpackungen zu 10 Tabletten)
1 Packung enthält 150 Tabletten (in Blisterpackungen zu 10 Tabletten). 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen teratogene Wirkung aufwies, sollten Mycophenolat Mofetil 500 mg Filmtabletten nicht zerdrückt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex,
HA1 4HF,
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

68618.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt