

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mycophenolat Mofetil Accord 250 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 250 mg Mycophenolat-mofetil).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Hell blaue/pfirsichfarbene harte Gelatine-kapsel der Größe 1 mit dem Aufdruck „MMF“ auf der Kapselspitze und „250“ in Längsrichtung. Die Kapsel enthält ein weißes bis cremefarbiges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mycophenolat Mofetil Accord ist in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Accord sollte von entsprechend qualifizierten Transplantations-Spezialisten eingeleitet und fortgeführt werden.

Anwendung bei Nierentransplantation:

Erwachsene: Eine orale Mycophenolat Mofetil Accord Therapie sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Nierentransplantationspatienten beträgt zweimal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 18 Jahren): Die empfohlene Dosis Mycophenolat-mofetil beträgt 600 mg/m² zweimal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g). Mycophenolat-mofetil Accord sollte nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mindestens 1,25 m² verordnet werden. Patienten mit einer Körperoberfläche von 1,25 bis 1,5 m² können Mycophenolat Mofetil Accord in einer Dosis von zweimal täglich 750 mg (Tagesdosis: 1,5 g) verordnet bekommen. Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m² können Mycophenolat Mofetil Accord 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 Herabsetzung der Dosis oder ein Abbruch der Behandlung notwendig sein; hierbei müssen relevante klinische Faktoren wie die Stärke der Reaktion berücksichtigt werden.

Kinder (< 2 Jahren): Für Kinder, jünger als 2 Jahre, liegen begrenzte Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vor. Sie reichen nicht

aus, um Dosierungsempfehlungen zu geben, und daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung bei Herztransplantation:

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

Kinder: Für pädiatrische Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei Lebertransplantation:

Erwachsene: Mycophenolat Mofetil Accord sollte nach einer Lebertransplantation für die ersten 4 Tage i.v. verabreicht werden, dann, sobald eine solche vertragen wird, soll die orale Gabe von Mycophenolat Mofetil Accord begonnen werden. Bei Lebertransplantationspatienten beträgt die empfohlene orale Dosis zweimal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

Kinder: Für pädiatrische Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei älteren Menschen (≥ 65 Jahre):

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

Anwendung bei Niereninsuffizienz:

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml·min⁻¹·1,73 m⁻²) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g zweimal täglich zu vermeiden. Diese Patienten sollen 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 nierentransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden sind Dosisanpassungen nicht erforderlich. Zu herztransplantierten Patienten mit schweren Leberparenchymschäden liegen keine Daten vor.

Behandlung während einer Abstoßungsreaktion: MPA (Mycophenolsäure) ist der aktive Metabolit von Mycophenolat-mofetil. Eine renale Transplantatabstoßungsreaktion führt nicht zu Änderungen der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Anwendung von Mycophenolat Mofetil Accord ist nicht erforderlich. Es liegt kein Grund für eine Dosisanpassung von Mycophenolat Mofetil Accord nach Herztransplantatabstoßung vor. Pharmakokinetische Daten bei Lebertransplantatabstoßung liegen nicht vor.

Art der Anwendung

Mycophenolat Mofetil Accord 250 mg Kapseln werden oral eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile wurde festgestellt. Daher ist Mycophenolat Mofetil Accord bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Mycophenolat-mofetil oder Mycophenolsäure kontraindiziert.

Mycophenolat Mofetil Accord 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 und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich Mycophenolat Mofetil Accord, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko scheint hierbei eher von der Intensität und der Dauer der Immunsuppression als von der Verwendung eines bestimmten Mittels abzuhängen. Um das Hautkrebsrisiko auf ein Minimum zu reduzieren, wird grundsätzlich geraten, sich nur begrenzt und mit schützender Kleidung dem Sonnen- und UV-Licht auszusetzen und ein Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor zu benutzen.

Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil Accord behandelt werden, sollen angewiesen werden, sofort über jedes Anzeichen einer Infektion, unerwartete Blutergüsse, Blutungen oder andere Manifestationen einer Suppression des Knochenmarks zu berichten.

Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva einschließlich Mycophenolat Mofetil Accord behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für opportunistische (durch Bakterien, Pilze, Viren und Protozoen verursachte) Infektionen, tödliche Infektionen und Sepsis (siehe Abschnitt 4.8). Zu derartigen Infektionen gehört die Reaktivierung latenter Viruserkrankungen wie Hepatitis B oder Hepatitis C und durch Polyomaviren verursachte Infektionen (z.B. BK-Virus-Nephropathie, mit dem JC-Virus assoziierte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML)). Bei mit Immunsuppressiva behandelten Trägern des Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus wurden Fälle von Hepatitis infolge einer Reaktivierung berichtet. 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.

Bei Patienten, die Mycophenolat-mofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, wurde über Hypogammaglobulinämie im Zusammenhang mit rekurrenden Infektionen berichtet. Bei einigen

dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolatmofetil auf ein anderes Immunsuppressivum zu einer Normalisierung des Serum-IgG-Spiegels. Bei Patienten, die unter einer Behandlung mit Mycophenolatmofetil wiederholt Infektionen bekommen, sollten die Immunglobuline im Blut gemessen werden. Im Falle einer anhaltenden, klinisch relevanten Hypogammaglobulinämie sollten angemessene klinische Maßnahmen in Betracht gezogen werden, wobei der starke zytostatische Effekt von Mycophenolsäure auf T- und B-Lymphozyten zu berücksichtigen ist.

Bei Erwachsenen und Kindern, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gibt es in der Literatur Berichte über Bronchiektasen. Bei einigen dieser Fälle führte die Umstellung von Mycophenolatmofetil auf ein anderes Immunsuppressivum zu einer Verbesserung der Atemwegssymptome. Das Bronchiektasensisiko steht möglicherweise mit Hypogammaglobulinämie oder einer direkten Wirkung auf die Lungen in Zusammenhang. Ferner hat es vereinzelte Berichte von interstitieller Lungenerkrankung und Lungenfibrose gegeben, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dass Patienten mit persistierenden pulmonalen Symptomen, z. B. Husten oder Dyspnoe, untersucht werden.

Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil Accord behandelt, sind bezüglich des Auftretens einer Neutropenie zu überwachen, die auf Mycophenolat Mofetil Accord selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil Accord behandelt werden, soll ein komplettes Blutbild während des ersten Monats der Behandlung wöchentlich, während des zweiten und dritten Monats der Behandlung zweimal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des ersten Behandlungsjahres erhoben werden. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilen-Zahl $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), könnte es angebracht sein, die Behandlung mit Mycophenolatmofetil abzubrechen oder zu unterbrechen.

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).

Die Patienten sollen informiert werden, dass Impfungen während der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Accord weniger wirksam sein können, und die Anwendung von attenuierten Lebend-Impfstoffen soll vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Grippeimpfung könnte nützlich sein. Die verschreibende Arzt soll sich an die nationalen Richtlinien zur Grippeimpfung halten.

Da Mycophenolat Mofetil Accord mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt – einschließlich seltener Fällen von gastrointestinalen Ulcera, Blutungen und Perforationen – in Zusammenhang gebracht worden ist, soll Mycophenolatmofetil bei Patienten mit aktiven schweren Erkrankungen des Verdauungstrakts nur zurückhaltend verabreicht werden.

Mycophenolat Mofetil Accord ist ein Inhibitor der IMPDH (Inosinmonophosphatdehydrogenase). Aufgrund theoretischer Überlegungen soll das Präparat bei Patienten mit seltener erblicher Defizienz der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HGPRT) wie dem Lesch-Nyhan- und dem Kelley-Seegmiller-Syndrom daher nicht angewandt werden.

Es wird empfohlen, Mycophenolat Mofetil Accord nicht zusammen mit Azathioprin zu verabreichen, da die gleichzeitige Behandlung mit diesen Präparaten nicht untersucht worden ist.

Angeichts der beträchtlichen Verringerung der MPA-AUC durch Cholestyramin ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Mycophenolat Mofetil Accord mit Medikamenten, welche den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen, Vorsicht geboten, da hierdurch die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil reduziert werden könnte.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien 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 als klinisch nicht signifikant betrachtet. Da die Plasmakonzentrationen von MPAG sowie Aciclovir bei Niereninsuffizienz erhöht sind, besteht die Möglichkeit, dass Mycophenolatmofetil und Aciclovir, oder deren Prodrugs, z. B. Valaciclovir, um die tubuläre Sekretion konkurrieren und es zu einem weiteren Konzentrationsanstieg der beiden Substanzen kommen kann.

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 Trans-

plantatverlusten 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 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 Potenzials, die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil Accord zu reduzieren, ist bei gleichzeitiger Verabreichung Vorsicht geboten.

Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen: Vorsicht ist aufgrund ihres Potenzials, die Wirksamkeit von Mycophenolat Mofetil Accord zu reduzieren, bei Arzneimitteln geboten, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen.

Ciclosporin A: Die Pharmakokinetik von Ciclosporin A (CsA) wird durch 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 mit der empfohlenen Dosis von oral verabreichtem Mycophenolatmofetil und intravenös verabreichtem Ganciclovir sowie den bekannten Auswirkungen einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Mycophenolat Mofetil Accord (siehe Abschnitt 4.2) und Ganciclovir wird erwartet, dass die gleichzeitige Verabreichung dieser Wirkstoffe (die um die renale tubuläre Sekretion konkurrieren) in erhöhten Konzentrationen von MPAG und Ganciclovir resultieren wird. Es wird keine wesentliche Veränderung der MPA-Pharmakokinetik erwartet, demzufolge ist eine Dosisanpassung von Mycophenolat Mofetil Accord nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen Mycophenolat Mofetil Accord und Ganciclovir oder ihre Prodrugs, z. B. Valaciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva: Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurden durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolat Mofetil Accord nicht beeinflusst (siehe auch Abschnitt 5.2).

Rifampicin: Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führt die gleichzeitige Anwendung von Mycophenolat Mofetil Accord und Rifampicin zu einem Abfall der

MPA-Exposition (AUC_{0-12h}) um 18–70 %. Es wird empfohlen, die MPA-Exposition zu überwachen und die Dosis von Mycophenolat Mofetil Accord entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit aufrechtzuerhalten, wenn gleichzeitig Rifampicin verabreicht wird.

Sirolimus: Bei Nierentransplantationspatienten führte die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolat Mofetil Accord und CsA zu einem Abfall der MPA-Exposition um 30–50 % im Vergleich zu Patienten, welche die Kombination Sirolimus und vergleichbare Dosen von Mycophenolat Mofetil Accord erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Sevelamer: Eine Verringerung der C_{max} und AUC_{0-12} um 30 % bzw. 25 % wurde beobachtet, wenn Mycophenolat Mofetil Accord zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde, dies hatte jedoch keine klinischen Konsequenzen (wie z.B. Transplantatabstoßungsreaktion). Es ist dennoch empfehlenswert, Mycophenolat Mofetil Accord 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 Mycophenolat Mofetil Accord mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol: Es wurde keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von MPA beobachtet.

Norfloxacin und Metronidazol: Bei gesunden Freiwilligen wurde keine signifikante Interaktion beobachtet, wenn Mycophenolat Mofetil Accord zusammen mit Norfloxacin und Metronidazol zeitlich getrennt verabreicht wurde. Die kombinierte Gabe von Norfloxacin und Metronidazol reduzierte jedoch die MPA-Exposition nach einer Einzeldosis von Mycophenolat Mofetil Accord um ca. 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, die von Anfang an Mycophenolat Mofetil Accord und Tacrolimus erhielten, wurden die AUC und C_{max} von MPA, dem aktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil, durch

die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus nicht signifikant beeinflusst. Im Gegensatz dazu kam es bei wiederholter Gabe von Mycophenolatmofetil (1,5 g zweimal täglich) an Patienten, die gleichzeitig mit Tacrolimus behandelt wurden, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC von ca. 20 % (siehe auch Abschnitt 4.4). Bei Nierentransplantationspatienten scheint Mycophenolatmofetil die Konzentration von Tacrolimus jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Sonstige Interaktionen: Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid mit Mycophenolatmofetil an Affen bewirkt einen dreifachen Anstieg der AUC von MPAG. Daher können andere Präparate, die bekanntermaßen in den Nierentubuli sezerniert werden, mit MPAG in Konkurrenz treten, wodurch es zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von MPAG oder des anderen Präparates, das der tubulären Sekretion unterworfen ist, kommen kann.

Lebendimpfstoffe: Patienten mit einer geschwächten Immunantwort sollen nicht mit Lebendimpfstoffen immunisiert werden. Die Bildung von Antikörpern auf andere Impfstoffe könnte abgeschwächt sein (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Accord erst dann zu beginnen, wenn ein negativer Schwangerschaftstest vorliegt. Eine wirksame Kontrazeption muss vor Beginn der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil Accord, während der Behandlung sowie während sechs Wochen nach Beendigung der Behandlung angewandt werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt sofort benachrichtigen müssen, falls sie schwanger geworden sind.

Die Anwendung von Mycophenolat Mofetil Accord während der Schwangerschaft ist nicht zu empfehlen und muss auf die Fälle beschränkt werden, bei denen keine geeignete Alternative mehr zur Verfügung steht. Bei schwangeren Frauen sollte Mycophenolat Mofetil Accord nur dann verabreicht werden, wenn der erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt. Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Mycophenolatmofetil bei schwangeren Frauen vor. Jedoch wurde über angeborene Missbildungen, wie Missbildungen des Ohrs, das heißt 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. Fälle von Fehlgeburten wurden bei Patientinnen nach einer Mycophenolatmofetil Exposition gemeldet. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Es hat sich gezeigt, dass Mycophenolatmofetil in die Muttermilch von laktierenden Ratten übertritt. Es ist nicht bekannt, ob

der Wirkstoff auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Risikos schwerer unerwünschter Wirkungen von Mycophenolatmofetil beim gestillten Kind, ist Mycophenolat Mofetil Accord 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. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und der beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen ist ein Einfluss unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind während klinischer Studien aufgetreten:

Die häufigsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Verabreichung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden sind Diarrhö, Leukopenie, Sepsis und Erbrechen, und es ist erwiesen, dass bestimmte Infektionsarten häufiger auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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 Malignitäten, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.4). 0,6 % der Patienten, die Mycophenolatmofetil (2 g oder 3 g täglich) zusammen mit anderen immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten erhielten und mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, entwickelten lymphoproliferative Erkrankungen oder Lymphome. Nicht-Melanom-Hautkarzinome traten bei 3,6 % der Patienten auf; andere Malignome bei 1,1 % der Patienten. Sicherheitsdaten über 3 Jahre ergaben bei Nieren- und Herztransplantationspatienten im Vergleich zu den 1-Jahresdaten keine unerwarteten Veränderungen der Malignominzidenz. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 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 Medikationen (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 1 Jahr nachbeobachtet wurden, waren mukokutane Candidose, CMV-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5 %.

MYCOPHENOLAT MOFETIL ACCORD 250 mg



Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 18 Jahren):

Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei 92 in eine klinische Studie eingeschlossenen pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren, denen oral zweimal täglich 600 mg/m² Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, ähnelten im Allgemeinen denen, die bei erwachsenen Patienten, welche Mycophenolatmofetil in einer Dosis von zweimal täglich 1 g erhielten, beobachtet wurden. Die folgenden therapieabhängigen Nebenwirkungen traten jedoch in der pädiatrischen Population, und dort vor allem bei Kindern unter 6 Jahren, im Vergleich zu den Erwachsenen häufiger auf: Diarrhö, Sepsis, Leukopenie, Anämie und Infektionen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

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

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 < 1/10 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.

Innerhalb der Systemorganklassen werden die Nebenwirkungen unter Überschriften zur Häufigkeit aufgeführt, wobei folgende Kategorien Anwendung finden:

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); nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Anmerkung: 501 (Tagesdosis: 2 g Mycophenolatmofetil), 289 (Tagesdosis: 3 g Mycophenolatmofetil) und 277 (Tagesdosis: 2 g i.v./3 g Mycophenolatmofetil oral) Patienten wurden in Phase III-Studien zur Verhinderung einer Abstoßung nach Nieren-, Herz- und Lebertransplantation behandelt.

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 Knochenkrankungen	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

Die folgenden Nebenwirkungen sind nach der Markteinführung beobachtet worden:

Die Nebenwirkungen, über die nach der Markteinführung von Mycophenolatmofetil berichtet wurde, gleichen denen, die in den kontrollierten Nieren-, Herz- und Lebertransplantationsstudien beobachtet wurden. Weitere Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, sind unter Angabe der Häufigkeit in Klammern, falls bekannt, nachfolgend beschrieben.

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

Erkrankungen, die mit der Immunsuppression zusammenhängen: Schwere lebensbedrohende Infektionen, einschließlich Meningitis, Endocarditis, Tuberkulose und atypische Mykobakterieninfektion. Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie mit dem JC-Virus verbundener progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurde bei Patienten berichtet, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Mycophenolatmofetil, behandelt wurden.

Agranulozytose ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) und Neutropenie wurden gemeldet; daher ist ein regelmäßiges Monitoring der Patienten, welche Mycophenolatmofetil einnehmen, ratsam (siehe Abschnitt 4.4). Es gab Berichte über aplastische Anämie und Knochenmarkdepression bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, einige davon mit letalem Ausgang.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: 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 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 Mycophenolatmofetil erhalten, versehentlich als Infektion interpretiert werden kann.

Überempfindlichkeit: Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich angioneurotischen Ödem und anaphylaktischer Reaktionen, gemeldet.

Kongenitale Erkrankungen: Für weitere Angaben siehe Abschnitt 4.6.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von Mycophenolatmofetil mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, wovon einige mit tödlichem Ausgang waren. Ferner hat es Berichte über Bronchiektasen bei Kindern und Erwachsenen gegeben.

Erkrankungen des Immunsystems:

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über 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 gingen während klinischer Prüfungen und nach Markteinführung ein. In vielen Fällen wurden keine Nebenwirkungen gemeldet. In den Fällen von Überdosierung, in denen Nebenwirkungen gemeldet wurden, fallen die Ereignisse in das bekannte Sicherheitsprofil des Arzneimittels.

Es ist zu erwarten, dass eine Überdosis von Mycophenolatmofetil möglicherweise zu einer übermäßigen Unterdrückung des Immunsystems führt und die Infektionsanfälligkeit und die Suppression des Knochenmarks erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, muss die Verabreichung von Mycophenolatmofetil unterbrochen oder die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist nicht zu erwarten, dass durch Hämodialyse klinisch signifikante Mengen von MPA oder MPAG eliminiert werden können. Gallensäurebindende Substanzen wie Cholestyramin können MPA durch eine Verminderung der Wiederaufnahme des Arzneimittels in den enterohepatischen Kreislauf eliminieren (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva

ATC-Code: L04A A06

Wirkmechanismus

Mycophenolatmofetil ist der 2-Morpholinoethyl-ester von MPA. MPA ist ein hoch wirksamer, selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den *De-novo*-Weg der Guanotin-Nucleotidsynthese, ohne in die DNA eingebaut zu werden. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die *De-novo*-Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolatmofetil rasch und zu einem großen Teil absorbiert und in einer vollständigen präsystemischen Metabolisierung in MPA, den aktiven Metaboliten, umgewandelt. Wie durch die Suppression der akuten Abstoßungsreaktion nach Nierentransplantation gezeigt werden konnte, korreliert die immunsuppressive Wirkung von Mycophenolatmofetil mit der MPA-Konzentration. Die mittlere Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Mycophenolatmofetil, basierend auf der AUC von MPA, beträgt 94 % im Vergleich zu i. v. verabreichtem Mycophenolatmofetil. Der Absorptionsgrad (MPA AUC) von Mycophenolatmofetil wurde durch Nahrung nicht beeinflusst, wenn das Präparat in Dosen von zweimal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die C_{max} von MPA in der Gegenwart von Nahrung um 40 % ab. Mycophenolatmofetil ist nach oraler Verabreichung im Plasma nicht messbar.

Verteilung

Aufgrund des enterohepatischen Kreislaufs beobachtet man im Allgemeinen 6–12 Stunden nach der Verabreichung einen sekundäre Zunahmen der Plasmakonzentration von MPA. Die AUC von MPA geht um ca. 40 % zurück, wenn Mycophenolatmofetil gleichzeitig mit Cholestyramin (4 g, dreimal täglich) verabreicht wird, was auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf hinweist. Mycophenolsäure in klinisch relevanten Konzentrationen ist zu 97 % an Plasmaalbumin gebunden.

Biotransformation

MPA wird hauptsächlich durch Glucuronyltransferase in phenolisches MPA-Glucuronid (MPAG) umgewandelt, welches keine pharmakologische Wirkung besitzt.

Elimination

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

Bei den üblichen klinischen Konzentrationen werden MPA und MPAG nicht durch Dialyse entfernt. Bei hohen MPAG-Plasmakonzentrationen ($> 100 \mu\text{g/ml}$) werden jedoch geringe Mengen MPAG entfernt.

In der frühen Posttransplantationsphase (< 40 Tage nach Transplantation) lag die mittlere MPA-AUC der Nieren-, Herz- und Lebertransplantationspatienten um ca. 30 % und die C_{max} um ca. 40 % unter den entsprechenden Werten der späten Posttransplantationsphase (3–6 Monate nach Transplantation).

Niereninsuffizienz:

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC MPA im

Plasma bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate $< 25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$) um 28–75 % höher als die mittlere AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Jedoch war die mittlere MPAG-AUC einer Einzeldosis bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz 3- bis 6-mal größer als bei solchen mit leichter Nierenfunktionsstörung oder gesunden Probanden, was mit der bekannten renalen Elimination von MPAG in Einklang steht. Die Verabreichung von Mycophenolatmofetil in Mehrfachdosen an Patienten mit schweren chronischen Nierenfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden. Für herz- oder lebertransplantierte Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Verzögerte renale Transplantatfunktion:

Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion nach der Verpflanzung war die mittlere MPA-AUC_{0–12h} vergleichbar mit derjenigen von Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert einsetzte. Die durchschnittliche Plasma-MPAG-AUC_{0–12h} war 2- bis 3-mal größer als bei Patienten nach der Transplantation, bei denen die Organfunktion nicht verzögert war. Bei Patienten mit verzögerter renaler Transplantatfunktion kann ein vorübergehender Anstieg des freien MPA und der MPA-Plasmakonzentration auftreten. Eine Dosisanpassung von Mycophenolatmofetil erscheint nicht erforderlich.

Beeinträchtigte Leberfunktion:

Bei Probanden mit Alkoholzirrhose waren die Glucuronidierungsprozesse von MPA in der Leber durch die Erkrankung des Leberparenchyms relativ wenig beeinträchtigt. Der Einfluss der Lebererkrankung auf diesen Prozess hängt wahrscheinlich von der jeweiligen Krankheit ab. Lebererkrankungen mit vorwiegender Schädigung der Galle, wie zum Beispiel primäre biliäre Zirrhose, können sich jedoch anders auswirken.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 18 Jahren):

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre):

Bei älteren Patienten ist die Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil nicht entsprechend untersucht worden.

Orale Kontrazeptiva:

Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5). Eine Studie, in der gleichzeitig Mycophenolatmofetil (zweimal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02 bis 0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05 bis 0,15 mg), Deso-

gestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05 bis 0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden, und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinanderfolgender Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von Mycophenolatmofetil auf die ovulationshemmende Wirkung der oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von LH, FSH und Progesteron waren nicht signifikant beeinflusst.

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 bzw. 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 gefunden wurde.

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

Mycophenolatmofetil beeinflusste in oralen Dosen von bis zu 20 mg·kg⁻¹·day⁻¹ 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 bzw. der 1,3- bis 2-fachen empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag bei Herztransplantationspatienten. In einer Studie über die weibliche Fertilität und Fortpflanzung bei Ratten traten nach Verabreichung oraler Dosen von 4,5 mg·kg⁻¹·day⁻¹ in der ersten Generation Missbildungen (wie 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.

In teratologischen Studien bei Ratten und Kaninchen kam es mit 6 mg·kg⁻¹·day⁻¹ bei Ratten bzw. mit 90 mg·kg⁻¹·day⁻¹ bei Kaninchen zu einer fetalen Fruchtresorption und zu Missbildungen (wie Anophthalmie, Agnathie und Hydrocephalus [bei Ratten] bzw. kardiovaskulären und renalen Anomalien,

wie z. B. Ektopie des Herzens und der Nieren, Hernia diaphragmatica und Hernia umbilicalis [bei Kaninchen]), ohne dass beim Muttertier toxische Symptome auftraten. Die systemische Verfügbarkeit dieser Dosen 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.

Das Blut bildende System und das Lymphsystem waren die Organe, die in den toxikologischen Studien mit Mycophenolatmofetil bei Ratten, Mäusen, Hunden und Affen in erster Linie betroffen waren. Diese Erscheinungen traten bei einer systemischen Verfügbarkeit auf, die der empfohlenen klinischen 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 bzw. niedriger war. Gastrointestinale und renale Nebenwirkungen in Verbindung mit Dehydratation wurden auch bei Affen bei der höchsten Dosis beobachtet (die systemische Verfügbarkeit entsprach der nach Gabe der klinischen Dosis bzw. war größer). Das präklinische Toxizitätsprofil von Mycophenolatmofetil scheint mit den Nebenwirkungen übereinzustimmen, die bei 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

Kapselinhalt:
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Povidon (K-90)
Croscarmellose-Natrium
Talkum
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle (Oberteil):
Gelatine
Natriumlaurylsulfat
Indigokarmin (E132)
Titandioxid (E171)

Kapselhülle (Unterteil):
Gelatine
Natriumlaurylsulfat
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Zusammensetzung der schwarzen Tinte:
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mycophenolat Mofetil Accord 250 mg Kapseln sind in PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

1 Packung enthält 100 Kapseln (in Blisterpackungen zu je 10 Kapseln).

1 Packung enthält 300 Kapseln (in Blisterpackungen zu je 10 Kapseln).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung hatte, sollten die Kapseln von Mycophenolat Mofetil Accord nicht geöffnet oder zerdrückt werden. Die Inhalation des in den Kapseln enthaltenen Pulvers oder ein direkter Kontakt mit Haut oder Schleimhäuten ist zu vermeiden. Falls es zu einem solchen Kontakt kommt, gründlich mit Seife und Wasser waschen; Augen mit klarem Wasser spülen.

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)

72513.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.10.2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2014

11. STAND DER INFORMATION

verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt