

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

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 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.

Dosierung

Anwendung bei Nierentransplantation

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 im Alter von 2 bis 18 Jahren

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 1,5m² 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 Herztransplantation

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 und Jugendliche

Für pädiatrische Herztransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei Lebertransplantation

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 und Jugendliche

Für pädiatrische Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

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 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.

Schwere Leberinsuffizienz

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

Behandlung während Abstoßungsepisoden

Mycophenolsäure (MPA) 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.

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 Mycophenolatmofetil-Kapseln nicht geöffnet oder zerdrückt werden.

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 Mycophenolatmofetil wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

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

Mycophenolatmofetil 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 Leukoencephalopathie (PML)) ein. Fälle von Hepatitis durch Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Reaktivierung sind bei Virusträgern unter Anwendung von Immunsuppressiva berichtet worden.

Diese Infektionen sind häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtexposition verbunden und können zu einer schwerwiegenden oder tödlichen Erkrankung führen, die Ärzte bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen differentialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen.

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 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 $< 1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$), 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 Knochenmarksdepression 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. Mycophenolatmofetil sollte bei Patienten mit aktiven schweren Erkrankungen des Verdauungstrakts mit Vorsicht verabreicht werden.

Mycophenolatmofetil 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 und die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil verringert werden können (siehe auch Abschnitt 4.5). Ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring von MPA kann bei einer Umstellung von Kombinationstherapien angebracht sein (z. B. Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus oder umgekehrt) oder zur Sicherstellung einer adäquaten Immunsuppression bei Patienten mit großem immunologischem Risiko (z. B. Abstoßungsrisiko, Behandlung mit Antibiotika).

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).

Besondere Patientengruppen

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

Teratogene Wirkungen

Mycophenolat wirkt beim Menschen stark teratogen. Fehlgeburten (Rate 45 % – 49 %) und kongenitale Missbildungen (geschätzte Rate 23 % – 27 %) sind nach MMF-Exposition in der Schwangerschaft berichtet worden. Daher ist Mycophenolatmofetil 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 Mycophenolat anwenden, die Risiken einer Schädigung des Babys, die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung und die Notwendigkeit im Fall einer möglichen Schwangerschaft ihren Arzt sofort zu benachrichtigen, verstehen.

Verhütung (siehe Abschnitt 4.6)

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

Empfehlungen zur Verhütung für Männer, siehe Abschnitt 4.6.

Schulungsmaterialien

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt Angehörigen der Gesundheitsberufe Schulungsmaterialien zur Verfügung, um Patienten zu unterstützen, eine Exposition des Fetus gegenüber Mycophenolat zu vermeiden, und um weitere wichtige Sicherheitsinformationen bereitzustellen. Die Schulungsmaterialien werden die Warnhinweise zur Teratogenität von Mycophenolat stützen, Ratschläge zur Verhütung vor Beginn der Therapie und Anweisungen über die Notwendigkeit von Schwangerschaftstests geben. Der Arzt muss Frauen im gebärfähigen Alter und, soweit erforderlich, den männlichen Patienten vollumfängliche Patienteninformationen über das teratogene Risiko und die Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen geben.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aciclovir

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 Prodrugen, 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 MPA-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.

Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinträchtigen 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 Ciclosporin 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 und Amoxicillin plus Clavulansäure

In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nierentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um ca. 50 % berichtet. Dieser Effekt tendierte während einer andauernden Antibiotikagabe dazu, sich abzuschwächen und innerhalb weniger Tage nach dem antibiotischen Absetzen wegzufallen. Die Veränderung der Talspiegel könnte möglicherweise die Veränderungen der Gesamt-MPA-Exposition nicht korrekt widerspiegeln. Daher sollte normalerweise und solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt, eine Änderung der Dosis von Mycophenolatmofetil 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 einem Anstieg der MPA-Exposition führen. Daher sollte die Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Mycophenolatmofetil vorsichtig erfolgen.

Isavuconazol

Bei gleichzeitiger Gabe von Isavuconazol wurde ein Anstieg der AUC_{0-∞} von MPA 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 UGT1A9-Expression und -Aktivität führt. Bei einem Vergleich der Transplantatabstoßungsraten, Transplantatverlustraten oder Nebenwirkungsprofilen zwischen Mycophenolatmofetil Patienten 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 Prodrugen, z. B. Valganciclovir, gleichzeitig verabreicht werden, sind die Dosierungsempfehlungen für Ganciclovir zu beachten und die Patienten sorgfältig zu überwachen.

Orale Kontrazeptiva

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik oraler Kontrazeptiva wurden durch die gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinträchtigt (siehe 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 Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Potenzielle Interaktionen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Eine Schwangerschaft während der Anwendung von Mycophenolat ist 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 mit Mycophenolat Mofetil Accord mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden, es sei denn, Abstinenz wird als Verhütungsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden.

Schwangerschaft

Mycophenolatmofetil 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.

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 einer Mycophenolatmofetil-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 des Embryos gegenüber Mycophenolat auszuschließen. Es wird empfohlen, 8–10 Tage nach dem ersten Test den zweiten Test durchzuführen. Wenn es bei Transplantaten verstorbener Spender nicht möglich ist, zwei Tests im Abstand von 8–10 Tagen vor Behandlungsbeginn durchzuführen (aufgrund der zeitlich nicht planbaren Verfügbarkeit eines Transplantats), muss ein Schwangerschaftstest unmittelbar vor Behandlungsbeginn und ein weiterer Test 8–10 Tage danach durchgeführt werden. Schwangerschaftstests 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 Mycophenolatmofetil 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

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).

Männer

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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 600mg/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

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 Zytomegalievirus) 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 $\geq 1/10$ und bei $\geq 1/100$ 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 Kortikosteroiden behandelt wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$), unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht beurteilt werden).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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,
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,
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,
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-, Binde-	Sehr häufig	-

gewebs- und Knochenerkrankungen	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.

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

Gastrointestinale Erkrankungen

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

Infektionen

Ernsthafte lebensbedrohliche Infektionen einschließlich Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische Mykobakterieninfektion. Bei Patienten wurden unter Behandlung mit Immunsuppressiva einschließlich Mycophenolatmofetil Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie Fälle einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (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.

Hypersensibilität

Hypersensibilitätsreaktionen, einschließlich angioneurotischer Ödeme und anaphylaktischer Reaktionen wurden berichtet.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil angewendet haben, wurden Fälle von Fehlgeburten berichtet, die hauptsächlich im ersten Trimenon auftraten, siehe Abschnitt 4.6.

Kongenitale Erkrankungen

Nach der Markteinführung wurden bei Kindern von mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva behandelten Patienten kongenitale Missbildungen beobachtet, siehe Abschnitt 4.6.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Bei Patienten, die eine Kombinationsbehandlung von Mycophenolatmofetil mit anderen Immunsuppressiva erhielten, gab es Einzelfallberichte über interstitielle Lungenerkrankungen und Lungenfibrosen, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Bei Kindern und Erwachsenen ist auch Bronchiektasie berichtet worden (Häufigkeit nicht bekannt).

Erkrankungen des Immunsystems

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, ist Hypogammaglobulinämie berichtet worden (Häufigkeit nicht bekannt).

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 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.

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.

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.

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.

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 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 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

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

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

Orale Kontrazeptiva

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), follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Progesteron waren nicht wesentlich beeinträchtigt. Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe 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.

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 entspricht 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 Fertilitäts- oder die Reproduktionsparameter festgestellt.

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).

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

08/2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig