

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mycophenolatmofetil AL 500 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 500 mg Mycophenolatmofetil.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Lilafarbene, kapselförmige Filmtablette mit der Prägung „APO“ auf der einen Seite und „MYC500“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Anwendung bei Nierentransplantation Erwachsene

Eine orale Therapie mit Mycophenolatmofetil sollte innerhalb von 72 Stunden nach der Transplantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Nierentransplantationspatienten beträgt 2-mal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g).

Kinder und Jugendliche im Alter von 2–18 Jahren

Die empfohlene Dosis Mycophenolatmofetil beträgt 600 mg/m² 2-mal täglich oral verabreicht (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2 g).

Mycophenolatmofetil Filmtabletten sollten nur Patienten mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,5 m² in einer Dosis von 2-mal täglich 1 g (Tagesdosis: 2 g) verordnet bekommen. Da im Vergleich zu Erwachsenen in dieser Altersgruppe einige der 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 Jahre

Für Kinder, jünger als 2 Jahre, liegen begrenzte Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten vor. Sie reichen nicht aus, um Dosierungsvorschläge zu machen, und daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Anwendung bei Herztransplantation Erwachsene

Eine orale Therapie mit Mycophenolatmofetil sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Trans-

plantation eingeleitet werden. Die empfohlene Dosis für Herztransplantationspatienten beträgt 2-mal täglich 1,5 g (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, dann, sobald eine solche vertragen wird, soll die orale Gabe von Mycophenolatmofetil begonnen werden.

Bei Lebertransplantationspatienten beträgt die empfohlene orale Dosis 2-mal täglich 1,5 g (Tagesdosis: 3 g).

Kinder und Jugendliche

Für pädiatrische Lebertransplantationspatienten liegen keine Daten vor.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten erweist sich die empfohlene Dosis von 2-mal täglich 1 g für nierentransplantierte Patienten und von 2-mal täglich 1,5 g für Herz- oder Lebertransplantierte als geeignet.

Niereninsuffizienz

Bei Nierentransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 25 ml/min/1,73 m²) sind außerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode Dosen von mehr als 1 g 2-mal 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). Zu Herz- oder Lebertransplantationspatienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor.

Schwere 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

Mycophenolsäure (MPA) ist der aktive Metabolit von Mycophenolatmofetil. Eine renale Transplantatabstoßungsreaktion führt nicht zu einer Änderung der Pharmakokinetik von MPA; eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Anwendung von Mycophenolatmofetil ist nicht erforderlich. Es liegt kein Grund für eine Dosisanpassung von Mycophenolatmofetil nach Herztransplantatabstoßung vor. Pharmakokinetische Daten bei Lebertransplantatabstoßung 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-Tabletten nicht zerdrückt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Mycophenolsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. 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 von stillenden Frauen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neoplasien

Patienten, die unter einer Behandlung mit Immunsuppressiva stehen und hierzu eine Kombination von Arzneimitteln, einschließlich Mycophenolatmofetil, erhalten, sind einem erhöhten Risiko von Lymphomen und anderen Malignomen, insbesondere der Haut, ausgesetzt (siehe Abschnitt 4.8). 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.

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, 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 Nieren-

funktion oder neurologischen Symptomen differenzialdiagnostisch in Betracht ziehen müssen.

Bei Patienten, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten, wurde über Hypogammaglobulinämie im Zusammenhang mit rezidivierenden 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 Risiko für Bronchiektase steht möglicherweise in Zusammenhang mit Hypogammaglobulinämie oder der direkten Wirkung auf die Lungen. Ferner hat es vereinzelte Berichte von interstieller 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.

Blut und Immunsystem

Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt werden, sind bezüglich des Auftretens einer Neutropenie zu überwachen, die auf Mycophenolatmofetil selbst, auf die Begleitmedikation, virale Infektionen oder eine Kombination dieser Ursachen zurückzuführen sein kann. Bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil behandelt werden, soll ein komplettes Blutbild während des 1. Monats der Behandlung wöchentlich, während des 2. und 3. Monats der Behandlung 2-mal pro Monat und dann monatlich für die restlichen 9 Monate des 1. Behandlungsjahres erhoben werden. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt (absolute Neutrophilen-Zahl $< 1,3 \times 10^9/\mu\text{l}$), könnte es angebracht sein, die Behandlung abzubrechen oder zu unterbrechen.

Fälle von Erythroblastopenien (pure red cell aplasia [PRCA]) wurden bei Patienten, die mit Mycophenolatmofetil 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 Mycophenolatmofetil 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.

Die Patienten sollen informiert werden, dass Impfungen während der Behandlung mit Mycophenolatmofetil weniger wirksam sein können, und die Anwendung von attenuierten Lebend-Impfstoffen soll vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Eine Grippeimpfung könnte vorteilhaft sein. Der verschreibende Arzt soll sich an die nationalen Richtlinien zur Grippeimpfung halten.

Verdauungstrakt

Mycophenolatmofetil ist mit einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen im Verdauungstrakt – einschließlich seltener Fälle von gastrointestinalen Ulcera, Blutungen und Perforationen – in Zusammenhang gebracht worden. Mycophenolatmofetil sollte bei Patienten mit aktiven, schwerwiegenden Erkrankungen des Verdauungstraktes nur zurückhaltend verabreicht werden.

Mycophenolatmofetil ist ein Inhibitor der IMPDH (Inosinmonophosphatdehydrogenase). Aus diesem Grund 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 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. Sirolimus, Belatacept, oder umgekehrt, da dies zu Veränderungen der MPA-Exposition führen kann. Arzneimittel anderer Substanzklassen, die den enterohepatischen Kreislauf von MPA beeinflussen, z.B. Cholestyramin, sollten mit Vorsicht angewendet werden, da hierdurch die Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil verringert werden können (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Tacrolimus oder Sirolimus wurde noch nicht untersucht (siehe auch 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 Zytomegalie-Virus) 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-Expo-

sition 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 sollen 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 Mycophenolatmofetil mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden; es sei denn, Abstinenz wird als Kontrazeptionsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden, um das Risiko für ein Versagen der Verhütung und eine ungewollte Schwangerschaft zu minimieren.

Hinweise zur Verhütung für Männer, siehe Abschnitt 4.6.

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 und Aciclovir zusammen verabreicht wurden. 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 und von 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 Mycophenolatmofetil mit Antazida, wie z.B. Magnesium- und Aluminiumhydroxid, und Pro-

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

Cholestyramin

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von 1,5 g Mycophenolatmofetil an gesunde Probanden, die 4 Tage lang mit 3-mal täglich 4 g Cholestyramin vorbehandelt worden waren, ging die AUC von MPA um 40% zurück (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Aufgrund des Potenzials, die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil zu reduzieren, ist bei gleichzeitiger Verabreichung Vorsicht geboten.

Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf beeinflussen

Vorsicht ist aufgrund ihres Potenzials, die Wirksamkeit von Mycophenolatmofetil 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 MPA 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.

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, Transplantatverlusten oder Nebenwirkungsprofile zwischen Mycophenolatmofetil-Patienten mit und ohne gleichzeitiger Anwendung von Telmisartan wurden keine klinischen Konsequenzen der pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln beobachtet.

Ganciclovir

Basierend auf den Resultaten einer Einzeldosisstudie mit der empfohlenen Dosis von oral verabreichtem Mycophenolatmofetil und intravenös verabreichtem Ganciclovir sowie den bekannten Effekten einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil (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 Mycophenolatmofetil nicht erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, denen Mycophenolatmofetil und Ganciclovir oder ihre Prodrugs, z.B. Valganciclovir, 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 wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2).

Rifampicin

Bei Patienten, die kein Ciclosporin einnehmen, führte die gleichzeitige Anwendung von Mycophenolatmofetil 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 Mycophenolatmofetil entsprechend anzupassen, um die klinische Wirksamkeit aufrechtzuerhalten, wenn gleichzeitige Rifampicin verabreicht wird.

Sevelamer

Ein Abfall der C_{max} und der AUC_{0-12h} von MPA um 30 bzw. 25% wurde beobachtet, wenn Mycophenolatmofetil zusammen mit Sevelamer verabreicht wurde, dies hatte jedoch keine klinischen Konsequenzen (wie z.B. Transplantatabstoßungsreaktion). Es ist dennoch empfehlenswert, Mycophenolatmofetil mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach der Einnahme von Sevelamer zu verabreichen, um die Auswirkungen auf die Absorption von MPA so gering wie möglich zu halten. Zur Kombination von Mycophenolatmofetil mit anderen Phosphatbindern als Sevelamer liegen keine Daten vor.

Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Es wurde keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit von MPA beobachtet.

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%.

Ciprofloxacin und Amoxicillin plus Clavulansäure

In den ersten Tagen nach Beginn einer oralen Therapie mit Ciprofloxacin oder Amoxicillin plus Clavulansäure wurde bei Nie-

rentransplantationspatienten eine Reduktion der MPA-Talspiegel um circa 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.

Tacrolimus

Bei Lebertransplantationspatienten, die von Anfang an Mycophenolatmofetil und Tacrolimus erhielten, wurden die AUC und die C_{max} von MPA, dem aktiven Metaboliten von Mycophenolatmofetil, durch gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus nicht signifikant beeinflusst. Im Gegensatz dazu kam es bei wiederholter Gabe von Mycophenolatmofetil (1,5 g 2-mal täglich) an Lebertransplantationspatienten, die gleichzeitig mit Tacrolimus behandelt wurden, zu einer Erhöhung der Tacrolimus-AUC um ca. 20%. Bei Nierentransplantationspatienten scheint Mycophenolatmofetil die Konzentration von Tacrolimus jedoch nicht zu verändern (siehe auch Abschnitt 4.4).

Weitere Interaktionen

Die gleichzeitige Verabreichung von Probenecid und Mycophenolatmofetil an Affen bewirkt einen 3-fachen 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.

Lebend-Impfstoffe

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 Mycophenolatmofetil mindestens eine zuverlässige Form der Kontrazeption (siehe Abschnitt 4.3) anwenden, es sei denn, Abstinenz wird als Verhütungsmethode gewählt. Vorzugsweise sind zwei ergänzende Formen der Kontrazeption gleichzeitig anzuwenden.

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 gebärfähigen Alter müssen zu Beginn der Behandlung über das erhöhte Risiko für Fehlgeburten und kongenitale Missbildungen informiert werden und zu Schwangerschaftsverhütung und -planung beraten werden.

Vor Beginn einer 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 sollen mit den Patientinnen besprochen werden. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, 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, be-

richtet. 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. Lippenpalte, Gaumenspalte, Mikrognathie und Hypertelorismus der Augenhöhlen;
- Anomalien der Augen (z.B. Kolobom);
- kongenitale Herzerkrankungen, wie z.B. arteriale 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 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 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 einem qualifizierten Angehörigen der Gesundheitsberufe 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. Aufgrund der pharmakodynamischen Eigenschaften und der beobachteten Nebenwirkungen ist ein Einfluss unwahrscheinlich.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind während klinischer Studien aufgetreten

Die häufigsten Nebenwirkungen im 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 Malignomen, 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, mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, entwickelten lymphoproliferative Erkrankungen und 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 bei der Malignominzidenz. Lebertransplantationspatienten wurden mindestens 1 Jahr, aber weniger als 3 Jahre nachbeobachtet.

Opportunistische Infektionen

Alle Transplantationspatienten sind einem erhöhten Risiko für opportunistische 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 immunsuppressiven Substanzen in kontrollierten klinischen Studien mit Nieren- (2-g-Daten), Herz- und Lebertransplantationspatienten, die mindestens 1 Jahr nachbeobachtet wurden, erhielten, waren mukokutane Candidose, CMV-Virämie/Syndrom und Herpes simplex. Der Anteil der Patienten mit CMV-Virämie/Syndrom betrug 13,5%.

Kinder und Jugendliche

Die Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen bei 92 in eine klinische Studie eingeschlossenen pädiatrischen Patienten im Alter von 2–18 Jahren, denen oral 2-mal täglich 600 mg/m² Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, ähnelten im Allgemeinen denen, die bei erwachsenen Patienten, welche Mycophenolatmofetil in einer Dosis von 2-mal täglich 1 g erhielten, beobachtet wur-

den. Die folgenden therapieabhängigen Nebenwirkungen traten jedoch in der pädiatrischen Population, und dort vor allem bei Kindern unter 6 Jahren, im Vergleich zu Erwachsenen häufiger auf: Diarrhö, Sepsis, Leukopenie, Anämie und Infektionen.

Ältere Patienten

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 in 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- oder 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

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, über die nach der Markteinführung berichtet wurde, sind unter Angabe der Häufigkeit in Klammern, falls sie bekannt ist, nachfolgend beschrieben.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Zahnfleischhyperplasie (≥1/100 bis <1/10), Colitis, einschließlich Cytomegalievirus-Colitis (≥1/100 bis <1/10), Pankreatitis (≥1/100 bis <1/10) und Atrophie der Villi intestinalis.

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, Hypertonus, Tremor, Somnolenz, pseudomyasthenisches Syndrom, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie.
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.

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.

Infektionen

Schwere, lebensbedrohende Infektionen, einschließlich Meningitis, Endokarditis, Tuberkulose und atypische Mykobakterieninfektion. Fälle von BK-Virus-Nephropathie sowie mit dem JC-Virus verbundene progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei Patienten berichtet, die mit Immunsuppressiva, einschließlich Mycophenolatmofetil, behandelt wurden. Agranulozytose ($\geq 1/1.000$ 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 Knochenmarksdepression 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 angioneurotischem Ödem und anaphylaktischer Reaktionen, gemeldet.

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

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

Kongenitale Erkrankungen

Nach der Markteinführung wurden bei Kindern von mit 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, wovon einige mit tödlichem Ausgang waren. Ferner hat es Berichte über Bronchiektasen bei Kindern und Erwachsenen gegeben (Häufigkeit nicht bekannt).

Erkrankungen des Immunsystems

Hypogammaglobulinämie wurde bei Patienten berichtet, die Mycophenolatmofetil in Kombination mit anderen Immunsuppressiva erhielten (Häufigkeit nicht bekannt).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte zu Überdosierungen von Mycophenolatmofetil gingen während klinischer Prüfungen und nach der Markteinführung ein. In vielen dieser Fälle 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 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 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: L04AA06

Wirkmechanismus

Mycophenolatmofetil ist der 2-Morpholinoethylester von MPA. MPA ist ein hoch wirksamer, selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase und hemmt daher den *De-novo*-Weg der Guanosin-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 Wiederverwertungsstoffwechsel 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 prä-systemischen 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 2-mal täglich 1,5 g an Nierentransplantationspatienten verabreicht wurde. Hingegen nahm die C_{max} von MPA in 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 sekundären Anstieg der Plasmakonzentration von MPA. Die AUC von MPA geht um ca. 40% zurück, wenn Mycophenolatmofetil gleichzeitig mit Cholestyramin (4 g 3-mal täglich) verabreicht wird, was auf einen ausgeprägten enterohepatischen Kreislauf hinweist. In klinisch relevanten Konzentrationen ist Mycophenolsäure zu 97% an Plasmaprotein 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

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 µg/ml) werden jedoch geringe Mengen MPAG entfernt. Durch die Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs des Wirkstoffes verringern gallensäurebindende Substanzen wie Cholestyramin 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 Metaboliten wirksam mit den Organo-Anion-Transportern der Niere.

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).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie (6 Probanden/Gruppe) waren die mittleren AUC von MPA im Plasma bei Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate <25 ml/min/1,73 m²) um 28–75% höher als die mittleren AUC gesunder Personen oder von Patienten mit Niereninsuffizienz geringeren Schweregrades. Jedoch war die mittlere MPAG-AUC nach Einzeldosen 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 die primäre biliäre Zirrhose, können sich jedoch anders auswirken.

Kinder und Jugendliche

Bei 49 pädiatrischen Nierentransplantationspatienten (im Alter von 2 bis 18 Jahren), denen oral 2-mal täglich 600 mg/m² Mycophenolatmofetil verabreicht wurde, wurden die pharmakokinetischen Parameter ausgewertet. Mit dieser Dosis wurden ähnliche

MPA-AUC-Werte erreicht wie bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten, welche Mycophenolatmofetil in einer Dosis von 2-mal 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

Bei älteren Menschen (≥65 Jahre) ist die Pharmakokinetik von Mycophenolatmofetil nicht entsprechend untersucht worden.

Patienten, die orale Kontrazeptiva einnehmen

Die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva wurde durch gleichzeitige Verabreichung von Mycophenolatmofetil nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5). Eine Studie, in der gleichzeitig Mycophenolatmofetil (2-mal täglich 1 g) und orale Kontrazeptiva, welche Ethinylestradiol (0,02–0,04 mg) und Levonorgestrel (0,05–0,15 mg), Desogestrel (0,15 mg) oder Gestoden (0,05–0,10 mg) enthalten, verabreicht wurden und welche bei 18 Frauen ohne Transplantat (die keine anderen Immunsuppressiva einnahmen) während 3 aufeinanderfolgenden Menstruationszyklen durchgeführt wurde, zeigte keinen klinisch relevanten Einfluss von Mycophenolatmofetil auf die ovulationshemmenden Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Die Serumspiegel von LH, FSH und Progesteron wurden nicht signifikant beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In experimentellen Modellen war Mycophenolatmofetil nicht tumorproduzierend. 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.

2 Genotoxizitätsuntersuchungen (der *In-vitro*-Maus-Lymphom-Test und der *In-vivo*-Maus-Knochenmark-Mikronucleustest) deuteten 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. Andere *In-vitro*-Untersuchungen zur Detektion 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 für Nierentransplantationspatienten bzw. der 1,3- bis 2-fachen empfohlenen klinischen Dosis von 3 g/Tag für Herztransplantationspatienten. In einer Studie über die weibliche Fertilität und Fortpflanzung bei Ratten traten nach Verabreichung oraler Dosen von 4,5 mg/kg/Tag in der ersten Generation Missbildungen (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 an Ratten und Kaninchen kam es mit 6 mg/kg/Tag an Ratten beziehungsweise 90 mg/kg/Tag 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 blutbildende System und das Lymphsystem waren die Organe, die in den toxiologischen 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

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Hochdisperses Siliciumdioxid.

Tablettenhülle: Macroglol 400, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Opadry lila 20B501351H [zusammengesetzt aus Hypromellose (E 463), Hypromellose (E 464), Titan-dioxid (E 171)].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über +25 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen

Originalpackung mit 50 und 150 Filmtabletten.

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

Da Mycophenolatmofetil bei Ratten und Kaninchen eine teratogene Wirkung hatte, sollten die Filmtabletten von Mycophenolatmofetil AL 500 mg nicht zerdrückt werden.

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

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

79626.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. September 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19. Februar 2015

10. Stand der Information

April 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin